

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ojemda 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg tovorafenibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Oransseja, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja (pituus 16 mm ja leveys 9 mm), joissa on toisella puolella kaiverrus ”100” ja vastakkaisella puolella ”D101”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ojemda on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille monoterapiana lasten matala-asteisen gliooman hoitoon, kun kasvaimessa on BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä tai BRAF V600 -mutaatio ja tauti on edennyt yhden tai useamman systeemisen hoidon jälkeen (potilaiden valinta biomarkkereiden perusteella, ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava tovorafenibihoito ja valvottava sen toteuttamista.

Potilaiden valinta

Ennen tovorafenibihoidon aloittamista BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä tai BRAF V600 -mutaatio on vahvistettava kyseiseen käyttötarkoitukseen soveltuvalla CE-merkityllä *in vitro* -diagnostisella (IVD) lääkinnällisellä laitteella. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä tai BRAF V600 -mutaatio on arvioitava vaihtoehtoisella validoidulla testillä.

Annostus

Tovorafenibin suositeltu kehon pinta-alaan perustuva annos on 380 mg/m² kerran viikossa. Suositeltu enimmäisannos on 600 mg kerran viikossa (ks. taulukko 1). Ojemda voidaan antaa joko lääkeainetta välittömästi vapauttavana tablettina (ks. taulukko 1) tai oraalisuspensiona (ks. tovorafenibi 25 mg/ml jauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenveto). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on alle 0,3 m², ei ole varmistettu suositeltua annosta.

Taulukko 1: Suositeltu annos kehon pinta-alan perusteella

Kehon pinta-ala	Suosittelut annos (kerran viikossa)
0,30–0,89 m ²	Ks. tovorafenibijauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedo
0,90–1,12 m ²	400 mg
1,13–1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Hoidon kesto

Tovorafenibia annetaan kerran viikossa, kunnes tauti etenee, kliinistä hyötyä ei enää todeta tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Väliin jääneet tai myöhästyneet annokset

Jos annos myöhästyy enintään 3 päivää, väliin jäänyt annos on otettava mahdollisimman pian, ja seuraava annos otetaan tavanomaisen aikataulun mukaisena päivänä.

Jos annos myöhästyy yli 3 päivää, se jätetään väliin, ja seuraava annos otetaan tavanomaisen aikataulun mukaisena päivänä.

Annosten välissä on oltava vähintään 4 päivää.

Oksentelu

Jos potilas oksentaa heti annoksen otettuaan, on otettava uusi annos.

Annosmuutokset

Haittavaikutusten hoito voi edellyttää annoksen pienentämistä, hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista.

Suosituksot tovorafenibitablettien annoksen pienentämiseksi haittavaikutusten yhteydessä esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Suositukset annoksen pienentämiseksi haittavaikutusten yhteydessä

Kehon pinta-ala	Ensimmäinen annoksen pienennys	Toinen annoksen pienennys
0,30–1,12 m ²	Anna oraalisuspensiota kerran viikossa (ks. tovorafenibijauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedo)	Anna oraalisuspensiota kerran viikossa (ks. tovorafenibijauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedo)
1,13–1,39 m ²	400 mg kerran viikossa	Anna oraalisuspensiota kerran viikossa (ks. tovorafenibijauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedo)
≥ 1,40 m ²	500 mg kerran viikossa	400 mg kerran viikossa

Tovorafenibin suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutuksen vaikeusaste ^a	Annosmuutos ^b
<i>Verenvuoto ja kasvaimensisäinen verenvuoto</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sietämätön 2. aste 3. aste 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi
<ul style="list-style-type: none"> Mikä tahansa 4. asteen haittavaikutus ensimmäisen kerran 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> Toistuva 4. aste 	Lopeta hoito pysyvästi.
<i>Ihotoksisuus, mukaan lukien valoherkkyys</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sietämätön 2. aste 3. tai 4. aste 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi.
<i>Maksaan liittyvät haitat</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 3. asteen ASAT tai ALAT 3. asteen bilirubiini 	Keskeytä hoito. Jos haittavaikutus lievittyy ≤ 2 . asteeseen tai lähtötasolle, jatka hoitoa seuraavasti: <ul style="list-style-type: none"> Jos laboratoriotulosten poikkeavuudet korjautuvat 8 päivän kuluessa, jatka hoitoa samalla annostuksella. Jos laboratoriotulosten poikkeavuudet eivät korjaudu 8 päivän kuluessa, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.
<ul style="list-style-type: none"> Mikä tahansa 4. asteen haittavaikutus ensimmäisen kerran 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> Toistuva 4. aste 	Lopeta hoito pysyvästi.
<i>Muut haittavaikutukset</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sietämätön 2. aste 3. aste 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> 4. aste 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista.

^a NCI CTCAE -kriteerit (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versio 5.0.

^b Katso annoksen pienentämistä koskevat suositukset taulukosta 2.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei suositella muutettavaksi potilaille, joilla on maksan toimintakokeissa lieviä poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini \leq normaaliarvojen yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi

[ASAT] > ULN tai bilirubiini > 1–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo). Tovorafenibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan toimintakokeissa kohtalaisia poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini > 1,5–3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikea-asteisia poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini > 3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) (ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on maksan toimintakokeissa kohtalaisia tai vaikea-asteisia poikkeavuuksia, on seurattava huolellisesti tovorafenibihoidon aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei suositella muutettavaksi potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² Schwartzin kaavalla tai MDRD-kaavalla laskettuna). Tovorafenibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Tovorafenibin kliinisestä käytöstä pediatrialle potilaille on vain vähän tietoja, etenkin ikäryhmässä 6 kuukautta – 2 vuotta. Tovorafenibin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ojemda otetaan suun kautta.

Tabletit pitää niellä kokonaisina veden kera eikä niitä saa pureskella, paloitella eikä murskata. Ojemda voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2), ja se pitää ottaa säännöllisen aikataulun mukaan kerran viikossa.

Ojemda on annettava pediatrialle potilaille aikuisen valvonnassa.

Kalvopäällysteiset tabletit ja jauhe oraalisuspensiota varten ovat keskenään vaihtokelpoisia (ks. tovorafenibijauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedo). Potilaille, jotka eivät kykene nielemään tai joiden kehon pinta-ala on alle 0,9 m², on annettava oraalisuspensiota (ks. tovorafenibijauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedo).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimensisäinen verenvuoto

Tovorafenibihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti kasvaimensisäistä verenvuotoa (sisältää termit kasvaimen verenvuoto ja kallonsisäinen kasvaimen verenvuoto) (ks. kohta 4.8). Potilaalle ja häntä hoitaville henkilöille on kerrottava kasvaimensisäisen verenvuodon riskistä tovorafenibihoidon aikana. Samanaikainen antikoagulanttien ja verihiutaleiden estäjien käyttö voi suurentaa kasvaimen verenvuodon riskiä. Potilasta pitää seurata tavanomaiseen tapaan verenvuodon oireiden ja löydösten varalta ja arvioida kuten on kliinisesti aiheellista. Verenvuototapahtumat on hoidettava keskeyttämällä tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Muut verenvuototapahtumat

Tovorafenibihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti verenvuototapahtumia. Jos verenvuotoa ilmenee, potilasta on hoidettava kuten on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.8). Potilaalle ja häntä hoitaville henkilöille on kerrottava verenvuodon riskistä tovorafenibihoidon aikana. Verenvuodon riskiä voivat suurentaa samanaikainen antikoagulanttien ja verihiutaleiden estäjien käyttö. Potilasta pitää seurata tavanomaiseen tapaan verenvuodon oireiden ja löydösten varalta ja arvioida kuten on kliinisesti aiheellista. Verenvuototapahtumat on hoidettava keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla tovorafenibihoito (ks. kohta 4.2).

Vaikutus kasvuun

Tovorafenibihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti kasvunopeuden hidastumista (ks. kohta 4.8). Potilaalle ja häntä hoitaville henkilöille on kerrottava kasvuun kohdistuvien vaikutusten riskistä tovorafenibihoiton aikana. Potilaan kasvua ja kehitystä on seurattava ennen tovorafenibihoiton aloitusta, tavanomaiseen tapaan hoidon aikana sekä hoidon jälkeen.

Maksaan liittyvät tapahtumat

Tovorafenibihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti maksaan liittyviä tapahtumia, etenkin alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) ja bilirubiinipitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.8).

Maksan toimintaa mittaavat kokeet, mukaan lukien ASAT, ALAT ja bilirubiinipitoisuus, on tehtävä ennen tovorafenibihoiton aloitusta, 1 kuukausi hoidon aloituksen jälkeen ja tavanomaiseen tapaan hoidon aikana. Tapahtuman vaikeusasteen mukaan hoito on keskeytettävä ja aloitettava uudelleen samalla tai pienennetyllä annoksella arvojen parannuttua tai lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Ihotoksisuus, mukaan lukien valoherkkyys

Tovorafenibihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti ihottumaa, mukaan lukien valoherkkyyttä (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava uusien tai pahenevien ihoreaktioiden varalta. Ihotautilääkärin konsultaatiota ja tukihoidon aloittamista on harkittava kliinisen tarpeen mukaan. Potilaalle ja häntä hoitaville henkilöille on kerrottava ihottuman ja valoherkkyuden riskistä tovorafenibihoiton aikana. Tovorafenibihoiton aikana suositellaan varotoimia ultraviolettisäteilyltä suojautumiseksi, kuten aurinkosuojaa (suojakerroin ≥ 50), aurinkolaseja ja/tai suojaavaa vaatetusta. Haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan hoito on keskeytettävä, aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella tai lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on ennen hoidon aloittamista annettava asianmukaista neuvontaa tehokkaista ehkäisymenetelmistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, kuten jotakin estemenetelmää, hoidon aikana ja 28 päivän ajan viimeisen tovorafenibiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.6). Miespuolisten potilaiden, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia ja tehokasta ehkäisymenetelmää tovorafenibihoiton aikana ja 2 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Neurofibromatoosi 1 (NF1) -oireyhtymään liittyvät kasvaimet

NF1-malleista, joissa ei ollut BRAF-muutoksia, saatujen prekliinisten tietojen perusteella tovorafenibi saattaa edistää kasvainten kasvua potilailla, joilla on NF1-oireyhtymään liittyviä kasvaimia (ks. kohta 5.3). BRAF-muutoksesta ennen tovorafenibihoiton aloitusta saatu näyttö on vahvistettava.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset tovorafenibiin

Tovorafenibi on metaboloivan CYP2C8-entsyymin substraatti.

Vahvat tai keskivahvat CYP2C8:n estäjät

Tovorafenibin eliminaatiota koskevan mekanistisen ymmärryksen perusteella vahvojen tai keskivahvojen CYP2C8:n estäjien oletetaan suurentavan altistusta tovorafenibille, mikä saattaa suurentaa tovorafenibin haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 5.2). Tovorafenibin ja vahvan tai keskivahvan CYP2C8:n estäjän (esim. gemfibrotsiilin) samanaikaista käyttöä pitää välttää.

Vahvat tai keskivahvat CYP2C8:n indusoijat

Tovorafenibin eliminaatiota koskevan mekanistisen ymmärryksen perusteella vahvojen tai keskivahvojen CYP2C8:n indusoijien oletetaan pienentävän altistusta tovorafenibille, mikä saattaa heikentää tovorafenibin tehoa (ks. kohta 5.2). Tovorafenibin ja vahvan tai keskivahvan CYP2C8:n indusoijan (esim. karbamatsepiinin) samanaikaista käyttöä pitää välttää.

Tovorafenibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A:n substraatit

Tovorafenibi on CYP3A:n indusoija. Tovorafenibin samanaikaisen annon oletetaan pienentävän altistusta tietyille CYP3A:n substraateille, mikä saattaa heikentää näiden substraattien tehoa (ks. kohta 5.2). Tovorafenibin ja tiettyjen CYP3A:n substraattien (esim. takrolimuusin) samanaikaista käyttöä pitää välttää tilanteissa, joissa hyvin pienet pitoisuuden muutokset saattavat johtaa hoidon vakavaan epäonnistumiseen. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on seurattava tehon häviämisen varalta, jollei CYP3A:n substraatin valmisteyhteenvedossa toisin suositella.

Tovorafenibin ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (CYP3A:n substraattien) samanaikainen käyttö voi tehdä hormonaaliset ehkäisyvalmisteet tehottomiksi (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.2). Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden ja tovorafenibin samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on käytettävä lisäksi tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää samanaikaisen käytön aikana ja 28 päivän ajan tovorafenibihoidon lopettamisen jälkeen.

CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n ja CYP2C9:n substraatit

In vitro -tiedot osoittivat, että tovorafenibi voi indusoida CYP1A2:ta ja CYP2B6:ta sekä estää CYP2C8:aa ja CYP2C9:aa. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Annettaessa tovorafenibia samanaikaisesti näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa suositellaan asianmukaista seurantaa.

Kuljettajaproteiinien substraatit

In vitro -tiedot osoittivat, että tovorafenibi voi estää BRCP:tä, OATP1B1:tä, OATP1B3:a ja MATE1:tä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Annettaessa tovorafenibia samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja, suositellaan asianmukaista seurantaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen tovorafenibihoidon aloitusta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 28 päivän ajan tovorafenibihoidon lopettamisen jälkeen. Tovorafenibi saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten on käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, kuten jotakin estemenetelmää (ks. kohta 4.5). Miespuolisten potilaiden, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia ja tehokasta ehkäisymenetelmää tovorafenibihoidon aikana ja 2 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Tovorafenibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tovorafenibia ei saa antaa raskaana oleville naisille, paitsi jos hoidon mahdolliset hyödyt äidille ovat suuremmat kuin mahdolliset haitat

sikiölle. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista riskeistä sikiölle. Jos potilas tulee raskaaksi tovorafenibihoidon aikana, hänelle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista haitoista.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tovorafenibi ihmisillä äidinmaitoon. Koska imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, imettäminen pitää keskeyttää tovorafenibihoidon ajaksi ja 2 viikoksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tovorafenibin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Elämistä saatujen tietojen perusteella tovorafenibi saattaa vaikuttaa lisääntymiskykyisten miesten ja naisten hedelmällisyyteen, eivätkä vaikutukset mahdollisesti ole korjautuvia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tovorafenibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan kliininen status ja tovorafenibin haittavaikutusprofiili on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä suoriutua tehtävistä, jotka edellyttävät harkintakykyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja. Potilaille on kerrottava tovorafenibin voivan aiheuttaa väsymystä, joka voi vaikuttaa näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tovorafenibin turvallisuusprofiili perustuu yhdestä kliinisestä tutkimuksesta (FIREFLY-1, 1. haara ja 2. haara) saatuihin yhdistettyihin tietoihin 137 potilaasta, jotka olivat iältään vähintään 6 kuukautta ja joilla oli relapsoitunut tai refraktorinen lasten matala-asteinen gliooma, jossa oli BRAF-muutos. Hoidon keston mediaani oli 22,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–32,1 kuukautta). Turvallisuuspopulaatio koostui potilaista, joiden iän mediaani oli 9 vuotta (vaihteluväli: 1–24 vuotta); 3 potilasta (2 %) oli iältään 6 kuukautta – < 2 vuotta, 93 potilasta (68 %) oli iältään 2 – < 12 vuotta ja 41 potilasta (30 %) oli iältään > 12 vuotta. Yleisimmät haittavaikutukset erillisinä MedDRA-suositusten mukaisina termeinä olivat hiusten värimuutokset (77,4 %), veren kreatiiniinikinaasipitoisuuden suureneminen (62,0 %), väsymys (60,6 %), anemia (60,6 %), oksentelu (56,2 %), hypofosfatemia (52,6 %), päänsärky (52,6 %), makulopapulaarinen ihottuma (50,4 %), kuume (46,7 %), kasvun hidastuminen (43,1 %), kuiva iho (40,9 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen (38,0 %), veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen (38,0 %), pahoinvointi (37,2 %), ummetus (36,5 %), ylähengitystieinfektio (35,8 %), aknetyyppinen ihottuma (34,3 %), nenäverenvuoto (32,1 %), heikentynyt ruokahalu (29,9 %) ja kynnenvierustulehdus (29,9 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat kasvun hidastuminen (6,6 %), oksentelu (6,6 %) ja kasvaimen verenvuoto (5,1 %).

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus, joka johti tovorafenibiannoksen pienentämiseen > 5 %:lla potilaista, oli makulopapulaarinen ihottuma (5,1 %). Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset, jotka johtivat tovorafenibihoidon keskeyttämiseen > 5 %:lla potilaista, olivat kuume (13,9 %), makulopapulaarinen ihottuma (10,2 %), oksentelu (10,2 %), väsymys (5,8 %), pahoinvointi (5,1 %), päänsärky (5,1 %) ja alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen (5,1 %).

Haittavaikutuksia, jotka johtivat tovorafenibihoidon pysyvään lopettamiseen useammalla kuin yhdellä potilaalla, olivat kasvun hidastuminen (2,9 %) ja kasvaimen verenvuoto (2,9 %).

Haittavaikutustaulukko

FIREFLY-1-tutkimuksessa tovorafenibimonoterapiaa saaneilla potilailla (n = 137) ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 4. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja seuraavien esiintymistiheyksien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset esitetään vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Lasten matala-asteista glioomaa sairastavilla potilailla FIREFLY-1-tutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset (n = 137)

Infektiot	
Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektio, kynnenvierustulehdus, virusinfektio
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Anemia ^a
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypoalbuminemia, hyponatremia
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Silmät	
Yleinen	Luomitulehdus, kuivasilmäisyys
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Verenvuoto ^b , kasvaimensisäinen verenvuoto ^c , punastuminen
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, ummetus, vatsakipu ^d , suutulehdus ^e , ripuli ^f
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	Ihottuma ^g , hiusten värimuutokset, kuiva iho ^h , aknetyyppinen ihottuma ⁱ , kutina, ihon värimuutos ^j , alopesia, valoherkkyysoire
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Kasvun hidastuminen ^k , raajakipu, lihaskipu, nivelkipu
Yleisoireet	
Hyvin yleinen	väsymys, kuume, edeema ⁱ
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Pienentynyt veren fosforipitoisuus ^m , suurentunut veren kreatiinihämöglobiiniarvo, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus, painonlasku, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, pienentynyt lymfosyyttimäärä, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, pienentynyt veren valkosolunäärä.
Yleinen	Eosinofilia
^a Sisältää termin pienentynyt hemoglobiiniarvo ^b Sisältää termit nenäverenvuoto, ruhje, ikenen verenvuoto, hematooma, petekiat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, verioksentus, veriuloste, ruoansulatuskanavan alaosan verenvuoto, purppura, kovakalvonalainen verenvuoto, emättimen verenvuoto. ^c Sisältää termit kasvaimen verenvuoto, kallonsisäinen kasvaimen verenvuoto ^d Sisältää termin ylävatsakipu ^e Sisältää termit aftahaavauma, suun haavauma, huulitulehdus, suupielitulehdus, huulen haavauma. ^f Sisältää termin enterokoliitti ^g Sisältää termit makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, erytematoottinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, dermatiitti, äkillisesti alkanut lääkeihottuma, ihon eksfoliaatio, suurirakkulainen ihottuma, follikulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, monimuotoinen punavihoittuma, vesirakkulainen ihottuma ^h Sisältää termit rohtuneet huulet, kuiva huuli, kseroderma	

ⁱ Sisältää termin akne

^j Sisältää termit ihon depigmentaatio, ihon hyperpigmentaatio, ihon hypopigmentaatio, melanosyytiluomi

^k Sisältää termin kasvuvaje

^l Sisältää termit kasvojen edeema, kasvojen turvotus, periorbitaalinen edeema, silmäturvotus, perifeerinen edeema, ääreisosien turvotus, huulen edeema, ulkosynnyttimien edeema

^m Sisältää termin hypofosfatemia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kasvaimensisäinen verenvuoto

Kasvaimensisäistä verenvuotoa (sisältää termit kasvaimen verenvuoto ja kallonsisäinen kasvaimen verenvuoto) havaittiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 13,9 %:lla potilaista; 3,6 %:lla potilaista ilmoitettiin ≥ 3 . asteen tapahtumasta, 0,7 %:lla potilaista ilmoitettiin 5. asteen tapahtumasta. Tovorafenibihoito lopetettiin pysyvästi kasvaimensisäisen verenvuototapahtuman vuoksi 2,9 %:lla potilaista.

Keskimääräinen aika verenvuodon ilmenemiseen tovorafenibihoiton aloittamisen jälkeen oli 239,2 päivää (mediaani: 206 päivää, vaihteluväli: 23–671 päivää) ja ensimmäisen kasvaimensisäisen verenvuodon keskimääräinen kesto oli 30,8 päivää (mediaani: 19,5 päivää, vaihteluväli: 1–88 päivää).

Muut verenvuototapahtumat

Muita verenvuototapahtumia havaittiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 40,1 %:lla pediatriasta potilaista; ≥ 3 . asteen tapahtumia ilmeni 2,2 %:lla potilaista. Yleisintä verenvuototapahtumaa (nenäverenvuoto) ilmoitettiin 32,1 %:lla potilaista. Suurin osa tapahtumista oli 1. asteen tapahtumia. 1 potilaalla nenäverenvuoto oli 3. asteen tapahtuma. Keskimääräinen aika tapahtuman ilmenemiseen tovorafenibihoiton aloittamisen jälkeen oli 124,5 päivää (mediaani: 77 päivää, vaihteluväli: 4–617 päivää) ja ensimmäisen verenvuodon keskimääräinen kesto oli 78,1 päivää (mediaani: 9 päivää, vaihteluväli: 1–428 päivää).

Kasvun hidastuminen

Tovorafenibihoitoa enintään 24 kuukautta saaneilla potilailla pituuden Z-arvot pienenevät lähtötilanteesta verrattuna iän ja sukupuolen mukaan kaltaistettuun normatiiviseen aineistoon, joskin lasten matala-asteista gliomaa sairastavilla lapsilla kasvunopeuden voidaan odottaa olevan erilainen verrattuna lapsiin, joilla ei ole syöpää. Kasvun hidastumista ilmoitettiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 44,5 %:lla potilaista, jotka olivat enintään 18-vuotiaita. Kasvun hidastuminen johti hoidon keskeyttämiseen 5,1 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 2,2 %:lla potilaista. Potilailla, joiden kasvu oli hidastunut ja joilta otettiin röntgenkuva kädestä luustoiän määrittämiseksi, ei ollut näyttöä kasvulevyjen ennenaikaisesta sulkeutumisesta tai luustoiän etenemisestä. Kasvun hidastuminen johti hoidon pysyvään lopettamiseen 2,9 %:lla potilaista. Tovorafenibihoiton keskeyttämisen jälkeen seurannassa olleilla potilailla kasvunopeus korjaantui ja Z-arvo suureni.

Maksaan liittyvät tapahtumat

ALAT-arvon suurenemista ilmoitettiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 24,8 %:lla tovorafenibihoitoa saaneista potilaista. ASAT-arvo suureni 38 %:lla tovorafenibia käyttäneistä potilaista. ALAT-arvon ≥ 3 . asteen suurenemista todettiin 5,8 %:lla potilaista ja ASAT-arvon ≥ 3 . asteen suurenemista 2,9 %:lla potilaista. Lisäksi bilirubiinipitoisuuden suurenemista ilmoitettiin 14,6 %:lla potilaista. Keskimääräinen aika suurentuneiden ALAT-arvojen ilmenemiseen oli 215,3 päivää (vaihteluväli: 1–672 päivää), ASAT-arvon suurenemiseen 123,4 päivää (vaihteluväli: 12–813 päivää) ja suurentuneen bilirubiinipitoisuuden ilmenemiseen 79,6 päivää (vaihteluväli: 13–645 päivää). ALAT-arvon suureneminen johti hoidon keskeyttämiseen 5,1 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1,5 %:lla potilaista, ja ASAT-arvon suureneminen johti hoidon keskeyttämiseen 2,9 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 0,7 %:lla potilaista. Bilirubiinipitoisuuden suureneminen johti hoidon keskeyttämiseen 0,7 %:lla potilaista, eikä yhdenkään potilaan annosta tarvinnut pienentää.

Veren kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen

Veren kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemista ilmoitettiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 62 %:lla potilaista; 12,4 %:lla potilaista ilmoitettiin ≥ 3 . asteen tapahtumia. Yksikään tapahtumista ei ollut vakava. Potilaista, joilla ilmoitettiin kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemista, valtaosalla (61,2 %) suurenemista ilmoitettiin 4 ensimmäisen viikon aikana tovorafenibihoiton aloittamisen jälkeen. Joillakin potilailla oli useita tapahtumia. Kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen johti hoidon

keskeyttämiseen 3,6 %:lla potilaista. Keskimääräinen aika pitoisuuden suurenemisen ilmenemiseen tovorafenibihoidon aloituksen jälkeen oli 98,5 päivää (mediaani: 29 päivää, vaihteluväli: 4–701 päivää). Ensimmäisen tapahtuman keskimääräinen kesto oli 238,4 päivää (mediaani: 122 päivää, vaihteluväli: 8–926 päivää).

Anemia

Anemiaa ilmoitettiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 61,3 %:lla potilaista. 13,1 %:lla potilailla oli ≥ 3 . asteen anemia Valtaosalla näistä potilaista (54,8 %) anemiaa ilmoitettiin 60 päivän kuluessa tovorafenibihoidon aloittamisesta. Yhdellä potilaalla oli vakava tapahtuma. Yhdenkään potilaan hoitoa ei lopetettu anemian takia; 2,2 %:lla potilaista anemia edellytti hoidon keskeyttämistä tai annoksen muuttamista. Keskimääräinen aika anemian ilmenemiseen tovorafenibihoidon aloituksen jälkeen oli 107,4 päivää (mediaani: 57 päivää, vaihteluväli: 8–737 päivää). Anemian ensimmäisen ilmenemiskerran keskimääräinen kesto oli 207,1 päivää (mediaani: 89,5 päivää, vaihteluväli: 1–826 päivää).

Ihottoksisuus, mukaan lukien valoherkkyys

Ihottumaa ilmeni FIREFLY-1-tutkimuksessa 83,2 %:lla potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä, ja ≥ 3 . asteen tapahtumia ilmoitettiin 12,4 %:lla potilaista. Ihottuman vuoksi hoito keskeytettiin 16,1 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 8,8 %:lla potilaista, ja 1 potilas (0,7 %) lopetti hoidon kutisevan ihottuman vuoksi. Keskimääräinen aika ihottuman ilmenemiseen tovorafenibihoidon aloituksen jälkeen oli 87,6 päivää (mediaani: 14,5 päivää, vaihteluväli: 1–617 päivää), ja ihottuman ensimmäisen ilmaantumiskerran keston mediaani oli 103 päivää (mediaani: 43 päivää, vaihteluväli: 1–777 päivää). Valoherkkyyttä ilmeni 14,6 %:lla potilaista, mukaan lukien yksi 3. asteen tapahtuma yhdellä potilaalla (0,7 %), ja se johti hoidon keskeyttämiseen yhdellä potilaalla (0,7 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tovorafenibin yliannostuksesta ei ole tietoja. Yliannostuksen tapahduttua tovorafenibihoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava tukivoimaa ja häntä on seurattava tarpeen mukaan. Tovorafenibi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, joten hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä tovorafenibiylannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, B-Raf seriini-treoniini kinaasin (BRAF) estäjät, ATC-koodi: L01EC04

Vaikutusmekanismi

Tovorafenibi on keskushermoston läpäisevä selektiivinen pienimolekyylinen tyypin II RAF-kinaasin estäjä, joka estää mutatoitunutta BRAF V600E:tä ja villityypin BRAF- ja CRAF-kinaasien toimintaa, mukaan lukien RAF-monomeerejä ja -dimeerejä sekä BRAF-fuusiota, ja vaimentaa MAPK (mitogeenin aktivoiva proteiinikinaasi) -reitin aktivoitumista (ks. kohta 5.3).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Suosittelulla annoksella 380 mg/m² tovorafenibia suun kautta kerran viikossa (enintään 600 mg) ei havaittu QT-ajan > 20 millisekunnin keskimääräistä pitenemistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tovorafenibin tehoa arvioitiin vähintään 6 kuukauden ikäisillä potilailla avoimessa, yhden tutkimushaaran käsittävässä kliinisessä monikeskustutkimuksessa (FIREFLY-1 [1. haara]). Tutkimukseen soveltuvilla potilailla (n = 76), jotka olivat iältään 6 kuukaudesta 25 vuoteen, tuli olla relapsoitunut tai refraktorinen lasten matala-asteinen gliooma, jossa oli paikallisessa laboratoriotutkimuksessa todettu aktivoiva BRAF-muutos. Lisäksi potilailla piti olla vähintään yksi RANO 2010 -kriteerien mukainen mitattavissa oleva leesio. Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa, ja heillä oli dokumentoitua näyttöä radiologisesta etenemisestä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden kasvaimissa oli lisäksi aktivoivia molekyyli muutoksia (esim. IDH1/2-mutaatioita, FGFR-mutaatioita) tai joilla oli neurofibromatoosi-1 (NF1) tai sitä epäiltiin.

Potilaat saivat tovorafenibia kehon pinta-alaan perustuvan annoksen noin 420 mg/m² suun kautta kerran viikossa (vaihteluväli: 290–476 mg/m², 0,76–1,25 kertaa suositeltu annos; maksimiannos 600 mg) kunnes tauti eteni, hoidosta ei ollut enää kliinistä hyötyä tai ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Kasvainta arvioitiin 12 viikon välein.

Pääasialliset tehon päätetapahtumat olivat riippumattomasti RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma) -kriteerien perusteella arvioitu kokonaisvasteprocentti (overall response rate, ORR), joka oli ensisijainen päätetapahtuma, ja RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology) -kriteerien perusteella arvioitu kokonaisvasteprocentti. Muita tehoa koskevien tulosten mittareita olivat vasteen kesto, aika vasteen alkamiseen, ORR ja etenemättömyysaika RANO-LGG (2011) -kriteerien mukaisen riippumattoman arvion perusteella. Iän mediaani oli 8,5 vuotta (vaihteluväli: 2–21 vuotta); 14 potilasta oli iältään alle 6 vuotta, 42 oli iältään 6–12-vuotiaita, 15 oli iältään 12–16-vuotiaita ja 6 potilasta oli iältään yli 16 vuotta mutta alle 25 vuotta; 53 % oli miespuolisia; 61 % oli valkoihoisia ja 93 %:lla Karnofsky/Lansky-toimintakykyluokka oli 80–100. Potilaiden aiemmin saamien systeemisten hoitojen mediaani oli 3 (vaihteluväli: 1–9); 22 % oli saanut yhtä aiempaa systeemistä hoitoa, 26 % oli saanut kahta aiempaa systeemistä hoitoa, 21 % oli saanut kolme aiempaa systeemistä hoitoa ja 30 % oli saanut > 3:a aiempaa systeemistä hoitoa. Yleisimpiä aiempia systeemisiä hoitoja olivat solunsalpaajahoidot (karboplatiini ja vinkristiini). 46 potilasta (60 %) oli saanut aiempaa hoitoa MAP-kinaasireitin estäjällä. Kasvainten yleisimmät sijaintipaikat olivat näkörata (51 %), syvät keskiviivarakenteet (12 %), aivorunko (8 %), pikkuaivot (7 %) ja aivopuolisko (5 %). 63 potilaalla (83 %) oli BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä, ja 13 potilaalla (17 %) oli V600-mutaatio.

Hoidon keston mediaani oli 23,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–32,1 kuukautta).

Tutkimussuunnitelman mukaan potilailla oli mahdollisuus pitää lääkitystauko

26 hoitosyklin / 24 kuukauden hoidon jälkeen ja tutkijalääkärin harkinnan mukaan: 43 %

(33/76) potilaista piti lääkitystauon, 14 % (11/76) jatkoi hoitoa. Lääkitystauon pitäneistä potilaista 3 potilasta (9,1 %) sai uudelleen tovorafenibia, kun taudin etenemisestä oli saatu kliinistä tai radiologista näyttöä.

RANO-HHG-kriteerien mukaisen riippumattoman arvion perusteella 69:n arvioitavissa olleen potilaan kokonaisvasteprocentti oli 71,0 % (58,8; 81,3; 95 %:n luottamusväli), ja 23,2 %:lla potilaista oli täydellinen vaste, 47,8 %:lla oli osittainen vaste ja 21,7 %:lla oli vakaa tauti. Vasteen keston mediaani oli 19,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 13,7; ei arvioitavissa).

RAPNO-LGG-kriteerien mukaiset tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: FIREFLY-1 (1. haara) -tutkimuksen riippumattomaan arviointiin perustuvat tehoa koskevat tulokset

Tehon parametri	RAPNO-LGG N = 76*
Kokonaisvasteprosentti	
ORR (CR+PR+MR) 95 %:n lv ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Paras kokonaisvaste	
Täydellinen vaste (CR), n (%)	0 (0)
Osittainen vaste (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Vähäinen vaste (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Vakaa tauti (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Etenevä tauti (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Vasteen kesto (DoR)	
N = 40	
Mediaani (95 %:n lv) ^b , kk	18,0 (12,0; 22,8)
Vasteen keston osuus \geq 12 kk:n kohdalla (95 %:n lv) ^b	65,0 % (48,2 %; 77,6 %)
Vasteen keston osuus \geq 24 kk:n kohdalla (95 %:n lv) ^b	25,6 % (11,4 %; 42,6 %)

Lyhenteet: RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma; CR = complete response; PR = partial response; MR = minor response; DoR = duration of response; lv = luottamusväli.

*Lähtötilanteessa vähintään yksi asianmukaisten kuvantamiskriteerien mukaan mitattavissa oleva leesio RAPNO-LGG-kriteerien perusteella.

^a Clopper–Pearsonin eksaktin luottamusvälin perusteella.

^b Kaplan–Meierin estimaattien perusteella.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa FIREFLY-2-tutkimuksen tulokset kesäkuuhun 2030 asti Ojemda-valmisteen käytöstä lasten matala-asteisen gliooman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Tovorafenibin farmakokineettiset parametrit esitetään keskiarvoina (variaatiokerroin %), jollei toisin ole sanottu. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibin vakaan tilan maksimipitoisuus (C_{max}) on 6,9 mikrog/ml (23 %) ja pitoisuus-aikakuvaajan pinta-ala (AUC) on 508 mikrog.h/ml (31 %). Aika tovorafenibipitoisuuden vakaan tilan saavuttamiseen on 12 päivää (33 %). Tovorafenibialtistus suurenee suhteessa annokseen. Kliinisesti merkittävää tovorafenibin kumuloitumista ei tapahdu.

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn kliinisen tutkimuksen perusteella tovorafenibin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluvan ajan (T_{max}) mediaani on 3 tuntia (minimi: 1,5 tuntia; maksimi: 4 tuntia) tablettien tai oraalisuspension kerta-annoksen jälkeen.

Ruuan vaikutus

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn kliinisen tutkimuksen perusteella tovorafenibin C_{max} - ja AUC-arvoissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun tabletteja annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä (kokonaiskalorimäärä noin 859 kaloria, 54 % rasvaa) verrattuna antoon paastotilassa, mutta T_{max} piteni 6,5 tuntiin.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibin näennäinen jakautumistilavuus on 60 l/m^2 (23 %). Tovorafenibista 97,5 % sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Proteiineista tovorafenibi sitoutuu voimakkaasti albumiiniin (≈ 95 %) ja kohtalaisesti happamaan alfa1-glykoproteiiniin (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformaatio

Tovorafenibi metaboloituu pääasiassa aldehydioksidaasin ja CYP2C8:n välityksellä *in vitro*. Tovorafenibin CYP3A-, CYP2C9- ja CYP2C19-välitteinen metabolaatio on vähäistä.

Lääkeyhteisvaikutustutkimukset

In vitro -tutkimukset

CYP450-entsyymit: Tovorafenibi mahdollisesti estää CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A-entsyymejä, mutta ei CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP2D6-entsyymejä kliinisesti oleellisina pitoisuuksina. Tovorafenibi mahdollisesti indusoi CYP3A-, CYP2C8-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymejä kliinisesti oleellisina pitoisuuksina.

Kuljettajaproteiinit: Tovorafenibi ei ole rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP), P-glykoproteiinin (P-gp), OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti. Tovorafenibia ei ole arvioitu OAT1:n, OAT3:n, MATE1:n, MATE2-K:n eikä OCT2:n substraattina. Tovorafenibi mahdollisesti estää BCRP:tä, OATP1B1:tä, OATP1B3:a ja MATE1:tä kliinisesti oleellisina pitoisuuksina.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibin terminaalinen puoliintumisaika on noin 56 tuntia (33 %) ja näennäinen puhdistuma $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31 %). Kliinisessä tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta kerta-annos radioaktiivisesti leimattua tovorafenibia, 66,1 % radioaktiivisesti leimatusta kokonaisannoksesta erittyi ulosteeseen (8,6 % muuttumattomana) ja 28,7 % erittyi virtsaan (0,2 % muuttumattomana).

Erityispopulaatioryhmät

Pediatriiset potilaat

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän perusteella (vaihteluväli: 1–94 vuotta). Pediatriisilla potilailla, joiden ikä oli 11 kuukautta – 17 vuotta, C_{max} ja AUC olivat samalla alueella kuin aikuisilla, jotka saivat saman annoksen kehon pinta-alaa kohden.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta

(eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² Schwartzin kaavalla tai MDRD-kaavalla laskettuna). Tovorafenibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kliinisistä tutkimuksista saatujen populaatiofarmakokineettisten tietojen populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli maksan toimintakokeissa lieviä poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini \leq normaaliarvojen yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > ULN tai bilirubiini > 1–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo). Tovorafenibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan toimintakokeissa kohtalaisia poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini > 1,5–3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikeasteisia poikkeavuuksia (määritelmänä kokonaisbilirubiini > 3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta

Tovorafenibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja etnisen taustan (valkoihoinen, mustaihoinen, aasialainen) perusteella.

Sukupuoli

Tovorafenibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolen perusteella.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tovorafenibialtistukseen liittyy pediatriisilla potilailla iänmukaisen pituuden Z-arvon pienenemistä. Pienentyneen iänmukaisen pituuden riski säilyy tovorafenibihoidon aikana. Suureen tovorafenibialtistukseen liittyy suurentunut haittavaikutusten, kuten ihottuman ja kohonneiden maksaentsyymipitoisuuksien (ASAT ja ALAT), riski (ks. kohta 4.8). RAPNO-LGG-kriteereihin perustuvan kokonaisvasteprosentin osalta altistus-vastesuhde ei ollut kliinisesti merkittävä annosvälillä 290–476 mg/m² (0,76–1,25 kertaa suositeltu annos).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tovorafenibi lisäsi *in vitro* ERK:n (extracellular signal-regulated kinase) fosforylaatiota kliinisesti oleellisina pitoisuuksina soluissa, joissa oli NF1-LOF (neurofibromatosis Type 1 loss of function) -mutaatio, mikä viittaa MAP-kiinaasireitin aktivaatioon ennemmin kuin estoon. Pleksiformista neurofibromaa, jossa ei ole BRAF-muutosta, koskevassa NF1-geenimuunnellussa hiirimallissa tovorafenibilla ei ollut antituumorivaikutusta (ks. kohta 4.4) ja kasvaimen tilavuuden kasvua havaittiin 2 hiirellä 12:sta (noin 17 %), joskaan havainto ei ole tilastollisesti merkitsevä.

hERG-transfektoiduissa HEK293-soluissa hERG-kanavan estyminen osoitti, että QT-ajan piteneminen on mahdollista. Puolet maksimaalisesti estävästä pitoisuudesta oli 8,9 mikroM, mikä on 32-kertainen verrattuna sitoutumattoman aineen kliiniseen pitoisuuteen aikuisten plasmassa.

Seuraavia haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on havaittu eläimillä altistustasoilla, jotka ovat samankaltaisia kuin kliiniset altistustasot, ja niillä voi olla merkitystä kliinisen käytön kannalta:

Tovorafenibi ei ollut karsinogeeninen 26 viikkoa (eli 6 kuukautta) kestäneessä siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa altistuksilla, jotka olivat noin 0,6-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositellulla annoksella. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten perusteella tovorafenibia ei pidetä genotoksisena kliinisesti oleellisilla altistuksilla.

Rotilla tehdyssä alustavassa alkion ja sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa havaittiin varhaisesta resorptiosta johtuvia kokonaisten poikueiden menetyksiä kaikilla naarailla altistustasoilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmiselle suositeltu annos. Näin ollen sikiöitä ei ollut saatavilla lisätutkimuksia varten, mikä selittää muiden kehitystä koskevien tutkimusten (alkion ja sikiön kehitystä koskevat pivotaalitutkimukset ja prenataalista ja postnataalista kehitystä koskeva tutkimus) puuttumisen. Naarasrotille tehdyssä hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä koskeneessa tutkimuksessa tovorafenibi vähensi tiineyksien, keltarauhasten ja elävien alkioiden lukumäärää sekä lisäsi

kiinnittymisen jälkeisiä alkiokuolemia annoksilla, jotka olivat AUC:n perusteella niinkin pieniä kuin suunnilleen 0,8-kertaisia ihmisen altistukseen nähden suositeltua annosta käytettäessä.

Rotilla tehdyissä enintään 3 kuukautta kestäneissä toistettujen annosten toksisuutta koskeissa tutkimuksissa tovorafenibiin liittyviä löydöksiä naarasrotilla olivat muun muassa emättimen limakalvon korjaantuva paksuuntuminen, keltarauhashematoomien ja verenvuotojen suuruuden ja/tai lukumäärän suureneminen, korjautumattomat kystiset follikkelit sekä munasarjoissa havaittu keltarauhashasten väheneminen ja välisolujen hyperplasia annoksilla, jotka olivat AUC:n perusteella suunnilleen 0,4-kertaisia ihmisen altistukseen nähden suositeltua annosta käytettäessä. Urosrotilla tovorafenibi pienensi lisäkivesten ja kivesten painoa, mikä korreloi kivesten tiehyiden korjautuvan degeneraation/atrofian ja lisäkivessiittiöiden vähentyneen määrän kanssa annoksilla, jotka olivat AUC:n perusteella suunnilleen 0,3-kertaisia ihmisen altistukseen nähden suositeltua annosta käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin sisällys

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Kopovidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Selluloosa, mikrokiteinen

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ojemda toimitetaan laminoituissa läpipainopakkauksissa (PVC/PCTFE/alumiininen taustakalvo), joissa on joko 4, 5 tai 6 kalvopäällysteistä tablettia. Yhdessä kartonkikotelossa on 16, 20 tai 24 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2025/001
EU/1/26/2025/002
EU/1/26/2025/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ojemda 25 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Ojemda-pullo sisältää 300 mg tovorafenibia. Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon, yhdestä pullosta saadaan 12 ml tovorafenibioraalisuspensiota, jonka pitoisuus on 25 mg/ml. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ojemda on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille monoterapiana lasten matala-asteisen gliooman hoitoon, kun kasvaimessa on BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä tai BRAF V600 -mutaatio ja tauti on edennyt yhden tai useamman systeemisen hoidon jälkeen (potilaiden valinta biomarkkereiden perusteella, ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava tovorafenibihoito ja valvottava sen toteuttamista.

Potilaiden valinta

Ennen tovorafenibihoidon aloittamista BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä tai BRAF V600 -mutaatio on vahvistettava kyseiseen käyttötarkoitukseen soveltuvalla CE-merkityllä *in vitro* -diagnostisella (IVD) lääkinnällisellä laitteella. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä tai BRAF V600 -mutaatio on arvioitava vaihtoehtoisella validoidulla testillä.

Annostus

Tovorafenibin suositeltu kehon pinta-alaan perustuva annos on 380 mg/m² kerran viikossa. Suositeltu enimmäisannos on 600 mg kerran viikossa (ks. taulukko 1). Ojemda voidaan antaa joko oraalisuspensionona (ks. taulukko 1) tai lääkeainetta välittömästi vapauttavana tablettina (ks. 100 mg:n kalvopäällysteisten tovorafenibitablettien valmisteyhteenveto). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on alle 0,3 m², ei ole varmistettu suositeltua annosta.

Taulukko 1: Suositeltu annos kehon pinta-alan perusteella

Kehon pinta-ala	Annostilavuus*	Suosittelut annos (kerran viikossa)
0,30–0,35 m ²	5 ml	125 mg
0,36–0,42 m ²	6 ml	150 mg
0,43–0,48 m ²	7 ml	175 mg
0,49–0,54 m ²	8 ml	200 mg
0,55–0,63 m ²	9 ml	225 mg
0,64–0,77 m ²	11 ml	275 mg
0,78–0,83 m ²	12 ml	300 mg
0,84–0,89 m ²	14 ml	350 mg
0,90–1,05 m ²	15 ml	375 mg
1,06–1,25 m ²	18 ml	450 mg
1,26–1,39 m ²	21 ml	525 mg
≥ 1,40 m ²	24 ml	600 mg

*Maksimiannos per pullo on 300 mg (12 ml).

Hoidon kesto

Tovorafenibia annetaan kerran viikossa, kunnes tauti etenee, kliinistä hyötyä ei enää todeta tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Väliin jääneet tai myöhästyneet annokset

Jos annos myöhästyy enintään 3 päivää, väliin jäänyt annos on otettava mahdollisimman pian, ja seuraava annos otetaan tavanomaisen aikataulun mukaisena päivänä.

Jos annos myöhästyy yli 3 päivää, se jätetään väliin, ja seuraava annos otetaan tavanomaisen aikataulun mukaisena päivänä.

Annosten välissä on oltava vähintään 4 päivää.

Oksentelu

Jos potilas oksentaa heti annoksen otettuaan, on otettava uusi annos.

Annosmuutokset

Haittavaikutusten hoito voi edellyttää annoksen pienentämistä, hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista.

Suosituksot tovorafenibioraalisuspension annoksen pienentämiseksi haittavaikutusten yhteydessä esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Suositukset annoksen pienentämiseksi haittavaikutusten yhteydessä

Kehon pinta-ala	Ensimmäinen annoksen pienennys		Toinen annoksen pienennys	
	Tilavuus	Annos	Tilavuus	Annos
0,30–0,35 m ²	4 ml	100 mg	3 ml	75 mg
0,36–0,42 m ²	5 ml	125 mg	4 ml	100 mg
0,43–0,48 m ²	6 ml	150 mg	5 ml	125 mg
0,49–0,54 m ²	7 ml	175 mg	6 ml	150 mg
0,55–0,63 m ²	8 ml	200 mg	6 ml	150 mg
0,64–0,77 m ²	9 ml	225 mg	8 ml	200 mg
0,78–0,83 m ²	10 ml	250 mg	8 ml	200 mg
0,84–0,89 m ²	12 ml	300 mg	10 ml	250 mg
0,90–1,05 m ²	13 ml	325 mg	11 ml	275 mg
1,06–1,25 m ²	15 ml	375 mg	13 ml	325 mg
1,26–1,39 m ²	18 ml	450 mg	15 ml	375 mg
≥ 1,40 m ²	20 ml	500 mg	16 ml	400 mg

Tovorafenibin suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutuksen vaikeusaste^a	Annosmuutos^b
<i>Verenvuoto ja kasvaimensisäinen verenvuoto</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sietämätön 2. aste 3. aste 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> Mikä tahansa 4. asteen haittavaikutus ensimmäisen kerran 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> Toistuva 4. aste 	Lopeta hoito pysyvästi.
<i>Ihotoksisuus, mukaan lukien valoherkkyys</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sietämätön 2. aste 3. tai 4. aste 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi.
<i>Maksaan liittyvät haitat</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 3. asteen ASAT tai ALAT 3. asteen bilirubiini 	Keskeytä hoito. Jos haittavaikutus lievittyy ≤ 2 . asteeseen tai lähtötasolle, jatka hoitoa seuraavasti: <ul style="list-style-type: none"> Jos laboratoriotulosten poikkeavuudet korjautuvat 8 päivän kuluessa, jatka hoitoa samalla annostuksella. Jos laboratoriotulosten poikkeavuudet eivät korjaudu 8 päivän kuluessa, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.
<ul style="list-style-type: none"> Mikä tahansa 4. asteen haittavaikutus ensimmäisen kerran 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> Toistuva 4. aste 	Lopeta hoito pysyvästi.
<i>Muut haittavaikutukset</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sietämätön 2. aste 3. aste 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> 4. aste 	Keskeytä hoito. <ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus lievittyy 0.–1. asteeseen, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella. Jos haittavaikutus ei lieviy, harkitse hoidon lopettamista.

^a NCI CTCAE -kriteerit (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versio 5.0.

^b Katso annoksen pienentämistä koskevat suositukset taulukosta 2.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei suositella muutettavaksi potilaille, joilla on maksan toimintakokeissa lieviä poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini \leq normaaliarvojen yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi

[ASAT] > ULN tai bilirubiini > 1–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo). Tovorafenibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan toimintakokeissa kohtalaisia poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini > 1,5–3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikea-asteisia poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini > 3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) (ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on maksan toimintakokeissa kohtalaisia tai vaikea-asteisia poikkeavuuksia, on seurattava huolellisesti tovorafenibihoidon aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei suositella muutettavaksi potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² Schwartzin kaavalla tai MDRD-kaavalla laskettuna). Tovorafenibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Tovorafenibin kliinisestä käytöstä pediatrialle potilaille on vain vähän tietoja, etenkin ikäryhmästä 6 kuukautta – 2 vuotta. Tovorafenibin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ojemda otetaan suun kautta.

Jos potilas ei kykene nielemään ja hänelle on asetettu nenä-mahaletku, jauhe oraalisuspensiota varten voidaan antaa letkun kautta (ks. kohta 6.6).

Ojemda voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2), ja se pitää ottaa säännöllisen aikataulun mukaan kerran viikossa.

Ojemda on annettava pediatrialle potilaille aikuisen valvonnassa.

Ojemda jauhe oraalisuspensiota varten on saatettava käyttökuntoon ennen antoa (ks. kohta 6.6).

Ennen kuin oraalisuspensiota annetaan ensimmäisen kerran, potilasta hoitaville henkilöille (ja tarvittaessa potilaille) on annettava ohjeet Ojemdan oikeasta käyttökuntoon saattamisesta, annoksesta ja antotavasta.

Tarkat ohjeet jauheen oraalisuspensiota varten saattamisesta käyttökuntoon ja antamisesta on kohdassa 6.6 ja pakkausselosteen lopussa.

Jauhe oraalisuspensiota varten ja kalvopäällysteiset tabletit ovat keskenään vaihtokelpoisia (ks. 100 mg:n kalvopäällysteisten tovorafenibitablettien valmisteyhteenveto). Potilaille, jotka eivät kykene nielemään tai joiden kehon pinta-ala on alle 0,9 m², on annettava oraalisuspensiota.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimensisäinen verenvuoto

Tovorafenibihoidon saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti kasvaimensisäistä verenvuotoa (sisältää termit kasvaimen verenvuoto ja kallonensisäinen kasvaimen verenvuoto) (ks. kohta 4.8). Potilaalle ja häntä hoitaville henkilöille on kerrottava kasvaimensisäisen verenvuodon riskistä tovorafenibihoidon aikana. Samanaikainen antikoagulanttien ja verihiutaleiden estäjien käyttö voi suurentaa kasvaimen verenvuodon riskiä. Potilasta pitää seurata tavanomaiseen tapaan verenvuodon oireiden ja löydösten varalta ja arvioida kuten on kliinisesti aiheellista. Verenvuototapahtumat on hoidettava keskeyttämällä tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Muut verenvuototapahtumat

Tovorafenibihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti verenvuototapahtumia. Jos verenvuotoa ilmenee, potilasta on hoidettava kuten on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.8). Potilaalle ja häntä hoitaville henkilöille on kerrottava verenvuodon riskistä tovorafenibihoidon aikana. Verenvuodon riskiä voivat suurentaa samanaikainen antikoagulanttien ja verihiutaleiden estäjien käyttö. Potilasta pitää seurata tavanomaiseen tapaan verenvuodon oireiden ja löydösten varalta ja arvioida kuten on kliinisesti aiheellista. Verenvuototapahtumat on hoidettava keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla tovorafenibihoito (ks. kohta 4.2).

Vaikutus kasvuun

Tovorafenibihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti kasvunopeuden hidastumista (ks. kohta 4.8). Potilaalle ja häntä hoitaville henkilöille on kerrottava kasvuun kohdistuvien vaikutusten riskistä tovorafenibihoidon aikana. Potilaan kasvua ja kehitystä on seurattava ennen tovorafenibihoidon aloitusta, tavanomaiseen tapaan hoidon aikana sekä hoidon jälkeen.

Maksaan liittyvät tapahtumat

Tovorafenibihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti maksaan liittyviä tapahtumia, etenkin alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) ja bilirubiinipitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa mittaavat kokeet, mukaan lukien ASAT, ALAT ja bilirubiinipitoisuus, on tehtävä ennen tovorafenibihoidon aloitusta, 1 kuukausi hoidon aloituksen jälkeen ja tavanomaiseen tapaan hoidon aikana. Tapahtuman vaikeusasteen mukaan hoito on keskeytettävä ja aloitettava uudelleen samalla tai pienennetyllä annoksella arvojen parannuttua tai lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Ihotoksisuus, mukaan lukien valoherkkyys

Tovorafenibihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu hyvin yleisesti ihottumaa, mukaan lukien valoherkkyttä (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava uusien tai pahenevien ihoreaktioiden varalta. Ihotautilääkärin konsultaatiota ja tukihoidon aloittamista on harkittava kliinisen tarpeen mukaan. Potilaalle ja häntä hoitaville henkilöille on kerrottava ihottuman ja valoherkkyden riskistä tovorafenibihoidon aikana. Tovorafenibihoidon aikana suositellaan varotoimia ultraviolettisäteilyltä suojautumiseksi, kuten aurinkosuojaa (suojakerroin ≥ 50), aurinkolaseja ja/tai suojaavaa vaatetusta. Haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan hoito on keskeytettävä, aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella tai lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on ennen hoidon aloittamista annettava asianmukaista neuvontaa tehokkaista ehkäisymenetelmistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, kuten jotakin estemenetelmää, hoidon aikana ja 28 päivän ajan viimeisen tovorafenibiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.6). Miespuolisten potilaiden, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia ja tehokasta ehkäisymenetelmää tovorafenibihoidon aikana ja 2 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Neurofibromatoosi 1 (NF1) -oireyhtymään liittyvät kasvaimet

NF1-malleista, joissa ei ollut BRAF-muutoksia, saatujen prekliinisten tietojen perusteella tovorafenibi saattaa edistää kasvainten kasvua potilailla, joilla on NF1-oireyhtymään liittyviä kasvaimia (ks. kohta 5.3). BRAF-muutoksesta ennen tovorafenibihoidon aloitusta saatu näyttö on vahvistettava.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset tovorafenibiin

Tovorafenibi on metaboloivan CYP2C8-entsyymin substraatti.

Vahvat tai keskivahvat CYP2C8:n estäjät

Tovorafenibin eliminaatiota koskevan mekanistisen ymmärryksen perusteella vahvojen tai keskivahvojen CYP2C8:n estäjien oletetaan suurentavan altistusta tovorafenibille, mikä saattaa suurentaa tovorafenibin haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 5.2). Tovorafenibin ja vahvan tai keskivahvan CYP2C8:n estäjän (esim. gemfibrotsiilin) samanaikaista käyttöä pitää välttää.

Vahvat tai keskivahvat CYP2C8:n indusoijat

Tovorafenibin eliminaatiota koskevan mekanistisen ymmärryksen perusteella vahvojen tai keskivahvojen CYP2C8:n indusoijien oletetaan pienentävän altistusta tovorafenibille, mikä saattaa heikentää tovorafenibin tehoa (ks. kohta 5.2). Tovorafenibin ja vahvan tai keskivahvan CYP2C8:n indusoijan (esim. karbamatsepiinin) samanaikaista käyttöä pitää välttää.

Tovorafenibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A:n substraatit

Tovorafenibi on CYP3A:n indusoija. Tovorafenibin samanaikaisen annon oletetaan pienentävän altistusta tietyille CYP3A:n substraateille, mikä saattaa heikentää näiden substraattien tehoa (ks. kohta 5.2). Tovorafenibin ja tiettyjen CYP3A:n substraattien (esim. takrolimuusin) samanaikaista käyttöä pitää välttää tilanteissa, joissa hyvin pienet pitoisuuden muutokset saattavat johtaa hoidon vakavaan epäonnistumiseen. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on seurattava tehon häviämisen varalta, jollei CYP3A:n substraatin valmisteyhteenvedossa toisin suositella.

Tovorafenibin ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (CYP3A:n substraattien) samanaikainen käyttö voi tehdä hormonaaliset ehkäisyvalmisteet tehottomiksi (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.2). Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden ja tovorafenibin samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on käytettävä lisäksi tehokasta ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää samanaikaisen käytön aikana ja 28 päivän ajan tovorafenibihoidon lopettamisen jälkeen.

CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n ja CYP2C9:n substraatit

In vitro -tiedot osoittivat, että tovorafenibi voi indusoida CYP1A2:ta ja CYP2B6:ta sekä estää CYP2C8:aa ja CYP2C9:aa. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Annettaessa tovorafenibia samanaikaisesti näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa suositellaan asianmukaista seurantaa.

Kuljettajaproteiinien substraatit

In vitro -tiedot osoittivat, että tovorafenibi voi estää BRCP:tä, OATP1B1:tä, OATP1B3:a ja MATE1:tä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Annettaessa tovorafenibia samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja, suositellaan asianmukaista seurantaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta ennen tovorafenibihoidon aloitusta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 28 päivän ajan tovorafenibihoidon lopettamisen jälkeen. Tovorafenibi saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten on käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää, kuten jotakin estemenetelmää (ks. kohta 4.5). Miespuolisten potilaiden, joiden naispuolinen kumppani voi

tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia ja tehokasta ehkäisymenetelmää tovorafenibihoidon aikana ja 2 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Tovorafenibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tovorafenibia ei saa antaa raskaana oleville naisille, paitsi jos hoidon mahdolliset hyödyt äidille ovat suuremmat kuin mahdolliset haitat sikiölle. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista riskeistä sikiölle. Jos potilas tulee raskaaksi tovorafenibihoidon aikana, hänelle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista haitoista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tovorafenibi ihmisillä äidinmaitoon. Koska imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, imettäminen pitää keskeyttää tovorafenibihoidon ajaksi ja 2 viikoksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tovorafenibin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Elämistä saatujen tietojen perusteella tovorafenibi saattaa vaikuttaa lisääntymiskykyisten miesten ja naisten hedelmällisyyteen, eivätkä vaikutukset mahdollisesti ole korjautuvia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tovorafenibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan kliininen status ja tovorafenibin haittavaikutusprofiili on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä suoriutua tehtävistä, jotka edellyttävät harkintakykyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja. Potilaille on kerrottava tovorafenibin voivan aiheuttaa väsymystä, joka voi vaikuttaa näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tovorafenibin turvallisuusprofiili perustuu yhdestä kliinisestä tutkimuksesta (FIREFLY-1, 1. haara ja 2. haara) saatuihin yhdistettyihin tietoihin 137 potilaasta, jotka olivat iältään vähintään 6 kuukautta ja joilla oli relapsoitunut tai refraktorinen lasten matala-asteinen gliooma, jossa oli BRAF-muutos. Hoidon keston mediaani oli 22,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–32,1 kuukautta). Turvallisuuspopulaatio koostui potilaista, joiden iän mediaani oli 9 vuotta (vaihteluväli: 1–24 vuotta); 3 potilasta (2 %) oli iältään 6 kuukautta – < 2 vuotta, 93 potilasta (68 %) oli iältään 2 – < 12 vuotta ja 41 potilasta (30 %) oli iältään > 12 vuotta.

Yleisimmät haittavaikutukset erillisinä MedDRA-suositusten mukaisina termeinä olivat hiusten värimuutokset (77,4 %), veren kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen (62,0 %), väsymys (60,6 %), anemia (60,6 %), oksentelu (56,2 %), hypofosfatemia (52,6 %), päänsärky (52,6 %), makulopapulaarinen ihottuma (50,4 %), kuume (46,7 %), kasvun hidastuminen (43,1 %), kuiva iho (40,9 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen (38,0 %), veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen (38,0 %), pahoinvointi (37,2 %), ummetus (36,5 %), ylähengitystieinfektio (35,8 %), aknetyypinen ihottuma (34,3 %), nenäverenvuoto (32,1 %), heikentynyt ruokahalu (29,9 %) ja kynnenvierustulehdus (29,9 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat kasvun hidastuminen (6,6 %), oksentelu (6,6 %) ja kasvaimen verenvuoto (5,1 %).

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus, joka johti tovorafenibiannoksen pienentämiseen > 5 %:lla potilaista, oli makulopapulaarinen ihottuma (5,1 %). Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset, jotka

johtivat tovorafenibihoidon keskeyttämiseen > 5 %:lla potilaista, olivat kuume (13,9 %), makulopapulaarinen ihottuma (10,2 %), oksentelu (10,2 %), väsymys (5,8 %), pahoinvointi (5,1 %), päänsärky (5,1 %) ja alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen (5,1 %).

Haittavaikutuksia, jotka johtivat tovorafenibihoidon pysyvään lopettamiseen useammalla kuin yhdellä potilaalla, olivat kasvun hidastuminen (2,9 %) ja kasvaimen verenvuoto (2,9 %).

Haittavaikutustaulukko

FIREFLY-1-tutkimuksessa tovorafenibimonoterapiaa saaneilla potilailla (n = 137) ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 4. Haittavaikutukset luetaan MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja seuraavien esiintymistiheyksien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset esitetään vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Lasten matala-asteista gliomaa sairastavilla potilailla FIREFLY-1-tutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset (n = 137)

Infektiot	
Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektio, kynnenvierustulehdus, virusinfektio
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Anemia ^a
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypoalbuminemia, hyponatremia
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Silmät	
Yleinen	Luomitulehdus, kuivasilmäisyys
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Verenvuoto ^b , kasvaimensisäinen verenvuoto ^c , punastuminen
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, ummetus, vatsakipu ^d , suutulehdus ^e , ripuli ^f
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	Ihottuma ^g , hiusten värimuutokset, kuiva iho ^h , aknetyyppinen ihottuma ⁱ , kutina, ihon värimuutos ^j , alopesia, valoherkkyysoireet
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Kasvun hidastuminen ^k , raajakipu, lihaskipu, nivelkipu
Yleisoireet	
Hyvin yleinen	väsymys, kuume, edeema ^l
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Pienentynyt veren fosforipitoisuus ^m , suurentunut veren kreatiiniini- ja kreatinipitoisuus, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus, painonlasku, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, pienentynyt lymfosyyttimäärä, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, pienentynyt veren valkosolun määrä.
Yleinen	Eosinofilia
^a Sisältää termin pienentynyt hemoglobiiniarvo ^b Sisältää termit nenäverenvuoto, ruuhje, ikenen verenvuoto, hematooma, petekiat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, verioksentelu, veriuloste, ruoansulatuskanavan alaosan verenvuoto, purppura, kovakalvonalainen verenvuoto, emättimen verenvuoto. ^c Sisältää termit kasvaimen verenvuoto, kallonsisäinen kasvaimen verenvuoto	

^d Sisältää termin ylävatsakipu

^e Sisältää termit aftahaavauma, suun haavauma, huulitulehdus, suupielitulehdus, huulen haavauma.

^f Sisältää termin enterokoliitti

^g Sisältää termit makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, erytematoottinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, dermatiitti, äkillisesti alkanut lääkeihottuma, ihon eksfoliaatio, suurirakkulainen ihottuma, follikulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, monimuotoinen punavihoittuma, vesirakkulainen ihottuma

^h Sisältää termit rohtuneet huulet, kuiva huuli, kseroderma

ⁱ Sisältää termin akne

^j Sisältää termit ihon depigmentaatio, ihon hyperpigmentaatio, ihon hypopigmentaatio, melanosyyttiluomi

^k Sisältää termin kasvuvaje

^l Sisältää termit kasvojen edeema, kasvojen turvotus, periorbitaalinen edeema, silmäturvotus, perifeerinen edeema, ääreisosien turvotus, huulen edeema, ulkosynnyttimien edeema

^m Sisältää termin hypofosfatemia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kasvaimensisäinen verenvuoto

Kasvaimensisäistä verenvuotoa (sisältää termit kasvaimen verenvuoto ja kallonsisäinen kasvaimen verenvuoto) havaittiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 13,9 %:lla potilaista; 3,6 %:lla potilaista ilmoitettiin ≥ 3 . asteen tapahtumasta, 0,7 %:lla potilaista ilmoitettiin 5. asteen tapahtumasta. Tovorafenibihoito lopetettiin pysyvästi kasvaimensisäisen verenvuototapahtuman vuoksi 2,9 %:lla potilaista.

Keskimääräinen aika verenvuodon ilmenemiseen tovorafenibihoidon aloittamisen jälkeen oli 239,2 päivää (mediaani: 206 päivää, vaihteluväli: 23–671 päivää) ja ensimmäisen kasvaimensisäisen verenvuodon keskimääräinen kesto oli 30,8 päivää (mediaani: 19,5 päivää, vaihteluväli: 1–88 päivää).

Muut verenvuototapahtumat

Muita verenvuototapahtumia havaittiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 40,1 %:lla pediatriisista potilaista; ≥ 3 . asteen tapahtumia ilmeni 2,2 %:lla potilaista. Yleisintä verenvuototapahtumaa (nenäverenvuoto) ilmoitettiin 32,1 %:lla potilaista; suurin osa tapahtumista oli 1. asteen tapahtumia; 1 potilaalla nenäverenvuoto oli 3. asteen tapahtuma. Keskimääräinen aika tapahtuman ilmenemiseen tovorafenibihoidon aloittamisen jälkeen oli 124,5 päivää (mediaani: 77 päivää, vaihteluväli: 4–617 päivää) ja ensimmäisen verenvuodon keskimääräinen kesto oli 78,1 päivää (mediaani: 9 päivää, vaihteluväli: 1–428 päivää).

Kasvun hidastuminen

Tovorafenibihoitoa enintään 24 kuukautta saaneilla potilailla pituuden Z-arvot pienenevät lähtötilanteesta verrattuna iän ja sukupuolen mukaan kaltaistettuun normatiiviseen aineistoon, joskin lasten matala-asteista gliomaa sairastavilla lapsilla kasvunopeuden voidaan odottaa olevan erilainen verrattuna lapsiin, joilla ei ole syöpää. Kasvun hidastumista ilmoitettiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 44,5 %:lla potilaista, jotka olivat enintään 18-vuotiaita. Kasvun hidastuminen johti hoidon keskeyttämiseen 5,1 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 2,2 %:lla potilaista. Potilailla, joiden kasvu oli hidastunut ja joilta otettiin röntgenkuva kädestä luustoiän määrittämiseksi, ei ollut näyttöä kasvulevyjen ennenaikaisesta sulkeutumisesta tai luustoiän etenemisestä. Kasvun hidastuminen johti hoidon pysyvään lopettamiseen 2,9 %:lla potilaista. Tovorafenibihoidon keskeyttämisen jälkeen seurannassa olleilla potilailla kasvunopeus korjaantui ja Z-arvo suureni.

Maksaan liittyvät tapahtumat

ALAT-arvon suurenemista ilmoitettiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 24,8 %:lla tovorafenibihoitoa saaneista potilaista. ASAT-arvo suureni 38 %:lla tovorafenibia käyttäneistä potilaista. ALAT-arvon ≥ 3 . asteen suurenemista todettiin 5,8 %:lla potilaista ja ASAT-arvon ≥ 3 . asteen suurenemista 2,9 %:lla potilaista. Lisäksi bilirubiinipitoisuuden suurenemista ilmoitettiin 14,6 %:lla potilaista. Keskimääräinen aika suurentuneiden ALAT-arvojen ilmenemiseen oli 215,3 päivää (vaihteluväli: 1–672 päivää), ASAT-arvon suurenemiseen 123,4 päivää (vaihteluväli: 12–813 päivää) ja suurentuneen bilirubiinipitoisuuden ilmenemiseen 79,6 päivää (vaihteluväli: 13–645 päivää). ALAT-arvon suureneminen johti hoidon keskeyttämiseen 5,1 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1,5 %:lla potilaista, ja ASAT-arvon suureneminen johti hoidon keskeyttämiseen 2,9 %:lla potilaista ja annoksen

pienentämiseen 0,7 %:lla potilaista. Bilirubiinipitoisuuden suureneminen johti hoidon keskeyttämiseen 0,7 %:lla potilaista, eikä yhdenkään potilaan annosta tarvinnut pienentää.

Veren kreatiini-kinaasipitoisuuden suureneminen

Veren kreatiini-kinaasipitoisuuden suurenemista ilmoitettiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 62 %:lla potilaista; 12,4 %:lla potilaista ilmoitettiin ≥ 3 . asteen tapahtumia. Yksikään tapahtumista ei ollut vakava. Potilaista, joilla ilmoitettiin kreatiini-kinaasipitoisuuden suurenemista, valtaosalla (61,2 %) suurenemista ilmoitettiin 4 ensimmäisen viikon aikana tovorafenibihoiton aloittamisen jälkeen. Joillakin potilailla oli useita tapahtumia. Kreatiini-kinaasipitoisuuden suureneminen johti hoidon keskeyttämiseen 3,6 %:lla potilaista. Keskimääräinen aika pitoisuuden suurenemisen ilmenemiseen tovorafenibihoiton aloituksen jälkeen oli 98,5 päivää (mediaani: 29 päivää, vaihteluväli: 4–701 päivää). Ensimmäisen tapahtuman keskimääräinen kesto oli 238,4 päivää (mediaani: 122 päivää, vaihteluväli: 8–926 päivää).

Anemia

Anemiaa ilmoitettiin FIREFLY-1-tutkimuksessa 61,3 %:lla potilaista. 13,1 %:lla potilailla oli ≥ 3 . asteen anemia Valtaosalla näistä potilaista (54,8 %) anemiaa ilmoitettiin 60 päivän kuluessa tovorafenibihoiton aloittamisesta. Yhdellä potilaalla oli vakava tapahtuma. Yhdenkään potilaan hoitoa ei lopetettu anemian takia; 2,2 %:lla potilaista anemia edellytti hoidon keskeyttämistä tai annoksen muuttamista. Keskimääräinen aika anemian ilmenemiseen tovorafenibihoiton aloituksen jälkeen oli 107,4 päivää (mediaani: 57 päivää, vaihteluväli: 8–737 päivää). Anemian ensimmäisen ilmenemiskerran keskimääräinen kesto oli 207,1 päivää (mediaani: 89,5 päivää, vaihteluväli: 1–826 päivää).

Ihotoksisuus, mukaan lukien valoherkkyys

Ihottumaa ilmeni FIREFLY-1-tutkimuksessa 83,2 %:lla potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä, ja ≥ 3 . asteen tapahtumia ilmoitettiin 12,4 %:lla potilaista. Ihottuman vuoksi hoito keskeytettiin 16,1 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 8,8 %:lla potilaista, ja 1 potilas (0,7 %) lopetti hoidon kutisevan ihottuman vuoksi. Keskimääräinen aika ihottuman ilmenemiseen tovorafenibihoiton aloituksen jälkeen oli 87,6 päivää (mediaani: 14,5 päivää, vaihteluväli: 1–617 päivää), ja ihottuman ensimmäisen ilmaantumiskerran keston mediaani oli 103 päivää (mediaani: 43 päivää, vaihteluväli: 1–777 päivää). Valoherkkyyttä ilmeni 14,6 %:lla potilaista, mukaan lukien yksi 3. asteen tapahtuma yhdellä potilaalla (0,7 %), ja se johti hoidon keskeyttämiseen yhdellä potilaalla (0,7 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tovorafenibin yliannostuksesta ei ole tietoja. Yliannostuksen tapahduttua tovorafenibihoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava tukihoitoa ja häntä on seurattava tarpeen mukaan. Tovorafenibi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, joten hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä tovorafenibi-yliliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiini-kinaasin estäjät, B-raf seriini-treoniini kinaasin (BRAF) estäjät, ATC-koodi: L01EC04

Vaikutusmekanismi

Tovorafenibi on keskushermoston läpäisevä selektiivinen pienimolekyylinen tyypin II RAF-kinaasin estäjä, joka estää mutatoitunutta BRAF V600E:tä ja villityypin BRAF- ja CRAF-kinaasien toimintaa, mukaan lukien RAF-monomeerejä ja -dimeerejä sekä BRAF-fuusiota, ja vaimentaa MAPK (mitogeenin aktivoiva proteiinikinaasi) -reitit aktivoitumista (ks. kohta 5.3).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Suosittelulla annoksella 380 mg/m² tovorafenibia suun kautta kerran viikossa (enintään 600 mg) ei havaittu QT-ajan > 20 millisekunnin keskimääräistä pitenemistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tovorafenibin tehoa arvioitiin vähintään 6 kuukauden ikäisillä potilailla avoimessa, yhden tutkimushaaran käsittävässä kliinisessä monikeskustutkimuksessa (FIREFLY-1 [1. haara]). Tutkimukseen soveltuvilla potilailla (n = 76), jotka olivat iältään 6 kuukaudesta 25 vuoteen, tuli olla relapsoitunut tai refraktorinen lasten matala-asteinen gliooma, jossa oli paikallisessa laboratoriotutkimuksessa todettu aktivoiva BRAF-muutos. Lisäksi potilailla piti olla vähintään yksi RANO 2010 -kriteerien mukainen mitattavissa oleva leesio. Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa, ja heillä oli dokumentoitua näyttöä radiologisesta etenemisestä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden kasvaimissa oli lisäksi aktivoivia molekyylimuutoksia (esim. IDH1/2-mutaatioita, FGFR-mutaatioita) tai joilla oli neurofibromatoosi-1 (NF1) tai sitä epäiltiin.

Potilaat saivat tovorafenibia kehon pinta-alaan perustuvan annoksen noin 420 mg/m² suun kautta kerran viikossa (vaihteluväli: 290–476 mg/m², 0,76–1,25 kertaa suositeltu annos; maksimiannos 600 mg) kunnes tauti eteni, hoidosta ei ollut enää kliinistä hyötyä tai ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Kasvainta arvioitiin 12 viikon välein.

Pääasialliset tehon päätetapahtumat olivat riippumattomasti RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma) -kriteerien perusteella arvioitu kokonaisvasteprocentti (overall response rate, ORR), joka oli ensisijainen päätetapahtuma, ja RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology) -kriteerien perusteella arvioitu kokonaisvasteprocentti. Muita tehoa koskevien tulosten mittareita olivat vasteen kesto, aika vasteen alkamiseen, ORR ja etenemättömyysaika RANO-LGG (2011) -kriteerien mukaisen riippumattoman arvion perusteella. Iän mediaani oli 8,5 vuotta (vaihteluväli: 2–21 vuotta); 14 potilasta oli iältään alle 6 vuotta, 42 oli iältään 6–12-vuotiaita, 15 oli iältään 12–16-vuotiaita ja 6 potilasta oli iältään yli 16 vuotta mutta alle 25 vuotta; 53 % oli miespuolisia; 61 % oli valkoihoisia ja 93 %:lla Karnofsky/Lansky-toimintakykyluokka oli 80–100. Potilaiden aiemmin saamien systeemisten hoitojen mediaani oli 3 (vaihteluväli: 1–9); 22 % oli saanut yhtä aiempaa systeemistä hoitoa, 26 % oli saanut kahta aiempaa systeemistä hoitoa, 21 % oli saanut kolmea aiempaa systeemistä hoitoa ja 30 % oli saanut > 3:a aiempaa systeemistä hoitoa. Yleisimpiä aiempia systeemisä hoitoja olivat solunsalpaajahoidot (karboplatiini ja vinkristiini). 46 potilasta (60 %) oli saanut aiempaa hoitoa MAP-kinaasireitin estäjällä. Kasvainten yleisimmät sijaintipaikat olivat näkörata (51 %), syvät keskiviivarakenteet (12 %), aivorunko (8 %), pikkuaivot (7 %) ja aivopuolisko (5 %). 63 potilaalla (83 %) oli BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä, ja 13 potilaalla (17 %) oli V600-mutaatio.

Hoidon keston mediaani oli 23,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–32,1 kuukautta).

Tutkimussuunnitelman mukaan potilailla oli mahdollisuus pitää lääkitystauko

26 hoitosyklin / 24 kuukauden hoidon jälkeen ja tutkijalääkärin harkinnan mukaan: 43 % (33/76) potilaista piti lääkitystauon, 14 % (11/76) jatkoi hoitoa. Lääkitystauon pitäneistä potilaista 3 potilasta (9,1 %) sai uudelleen tovorafenibia, kun taudin etenemisestä oli saatu kliinistä tai radiologista näyttöä.

RANO-HGG-kriteerien mukaisen riippumattoman arvion perusteella 69:n arvioitavissa olleen potilaan kokonaisvasteprocentti oli 71,0 % (58,8; 81,3; 95 %:n luottamusväli), ja 23,2 %:lla potilaista oli

täydellinen vaste, 47,8 %:lla oli osittainen vaste ja 21,7 %:lla oli vakaa tauti. Vasteen keston mediaani oli 19,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 13,7; ei arvioitavissa).

RAPNO-LGG-kriteerien mukaiset tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: FIREFLY-1 (1. haara) -tutkimuksen riippumattomaan arviointiin perustuvat tehoa koskevat tulokset

Tehon parametri	RAPNO-LGG N = 76*
Kokonaisvasteprosentti	
ORR (CR+PR+MR) 95 %:n lv ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Paras kokonaisvaste	
Täydellinen vaste (CR), n (%)	0 (0)
Osittainen vaste (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Vähäinen vaste (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Vakaa tauti (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Etenevä tauti (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Vasteen kesto (DoR)	
Mediaani (95 %:n lv) ^b , kk	18,0 (12,0; 22,8)
Vasteen keston osuus \geq 12 kk:n kohdalla (95 %:n lv) ^b	65,0 % (48,2 %; 77,6 %)
Vasteen keston osuus \geq 24 kk:n kohdalla (95 %:n lv) ^b	25,6 % (11,4 %; 42,6 %)

Lyhenteet: RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma; CR = complete response; PR = partial response; MR = minor response; DoR = duration of response; lv = luottamusväli.

*Lähtötilanteessa vähintään yksi asianmukaisten kuvantamiskriteerien mukaan mitattavissa oleva leesio RAPNO-LGG-kriteerien perusteella.

^a Clopper–Pearsonin eksaktin luottamusvälin perusteella.

^b Kaplan–Meierin estimaattien perusteella.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa FIREFLY-2-tutkimuksen tulokset kesäkuuhun 2030 asti Ojemda-valmisteen käytöstä lasten matala-asteisen glioman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Tovorafenibin farmakokineettiset parametrit esitetään keskiarvoina (variaatiokerroin %), jollei toisin ole sanottu. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibin vakaan tilan maksimipitoisuus (C_{max}) on 6,9 mikrog/ml (23 %) ja pitoisuus-aikakuvaajan pinta-ala (AUC) on 508 mikrog.h/ml (31 %). Aika tovorafenibipitoisuuden vakaan tilan saavuttamiseen on 12 päivää

(33 %). Tovorafenibialtistus suurenee suhteessa annokseen. Kliinisesti merkittävää tovorafenibin kumuloitumista ei tapahdu.

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn kliinisen tutkimuksen perusteella tovorafenibin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluvan ajan (T_{\max}) mediaani on 3 tuntia (minimi: 1,5 tuntia; maksimi: 4 tuntia) tablettien tai oraalisuspension kerta-annoksen jälkeen.

Ruuan vaikutus

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn kliinisen tutkimuksen perusteella tovorafenibin C_{\max} - ja AUC-arvoissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun tabletteja annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä (kokonaiskalorimäärä noin 859 kaloria, 54 % rasvaa) verrattuna antoon paastotilassa, mutta T_{\max} piteni 6,5 tuntiin.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibin näennäinen jakautumistilavuus on 60 l/m^2 (23 %). Tovorafenibista 97,5 % sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Proteiineista tovorafenibi sitoutuu voimakkaasti albumiiniin (≈ 95 %) ja kohtalaisesti happamaan alfa1-glykoproteiiniin (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformaatio

Tovorafenibi metaboloituu pääasiassa aldehydioksidaasin ja CYP2C8:n välityksellä *in vitro*. Tovorafenibin CYP3A-, CYP2C9- ja CYP2C19-välitteinen metabolaatio on vähäistä.

Lääkeyhteisvaikutustutkimukset

In vitro -tutkimukset

CYP450-entsyymit: Tovorafenibi mahdollisesti estää CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A-entsyymejä, mutta ei CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP2D6-entsyymejä kliinisesti oleellisina pitoisuuksina. Tovorafenibi mahdollisesti indusoi CYP3A-, CYP2C8-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymejä kliinisesti oleellisina pitoisuuksina.

Kuljettajaproteiinit: Tovorafenibi ei ole rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP), P-glykoproteiinin (P-gp), OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti. Tovorafenibia ei ole arvioitu OAT1:n, OAT3:n, MATE1:n, MATE2-K:n eikä OCT2:n substraattina. Tovorafenibi mahdollisesti estää BCRP:tä, OATP1B1:tä, OATP1B3:a ja MATE1:tä kliinisesti oleellisina pitoisuuksina.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibin terminaalinen puoliintumisaika on noin 56 tuntia (33 %) ja näennäinen puhdistuma $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31 %). Kliinisessä tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta kerta-annos radioaktiivisesti leimattua tovorafenibia, 66,1 % radioaktiivisesti leimatusta kokonaisannoksesta erittyi ulosteeseen (8,6 % muuttumattomana) ja 28,7 % erittyi virtsaan (0,2 % muuttumattomana).

Erityispopulaatioryhmät

Pediatriiset potilaat

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän perusteella (vaihteluväli: 1–94 vuotta). Pediatriisilla potilailla, joiden ikä oli 11 kuukautta – 17 vuotta, C_{\max} ja AUC olivat samalla alueella kuin aikuisilla, jotka saivat saman annoksen kehon pinta-alaa kohden.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² Schwartzin kaavalla tai MDRD-kaavalla laskettuna). Tovorafenibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kliinisistä tutkimuksista saatujen populaatiofarmakokineettisten tietojen populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella tovorafenibilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli maksan toimintakokeissa lieviä poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini \leq normaaliarvojen yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > ULN tai bilirubiini > 1–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo). Tovorafenibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan toimintakokeissa kohtalaisia poikkeavuuksia (määritelmänä bilirubiini > 1,5–3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikeasteisia poikkeavuuksia (määritelmänä kokonaisbilirubiini > 3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta

Tovorafenibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja etnisen taustan (valkoihoinen, mustaihoinen, aasialainen) perusteella.

Sukupuoli

Tovorafenibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolen perusteella.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tovorafenibialtistukseen liittyy pediatriisilla potilailla iänmukaisen pituuden Z-arvon pienenemistä. Pienentyneen iänmukaisen pituuden riski säilyy tovorafenibihoidon aikana. Suureen tovorafenibialtistukseen liittyy suurentunut haittavaikutusten, kuten ihottuman ja kohonneiden maksaentsyymipitoisuuksien (ASAT ja ALAT), riski (ks. kohta 4.8). RAPNO-LGG -kriteereihin perustuvan kokonaisvasteprosentin osalta altistus-vastesuhde ei ollut kliinisesti merkittävä annosvälillä 290–476 mg/m² (0,76–1,25 kertaa suositeltu annos).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tovorafenibi lisäsi *in vitro* ERK:n (extracellular signal-regulated kinase) fosforylaatiota kliinisesti oleellisina pitoisuuksina soluissa, joissa oli NF1-LOF (neurofibromatosis Type 1 loss of function) -mutaatio, mikä viittaa MAP-kiinaasireitin aktivaatioon ennemmin kuin estoon. Pleksiformista neurofibromaa, jossa ei ole BRAF-muutosta, koskevassa NF1-geenimuunnellussa hiirimallissa tovorafenibilla ei ollut antituumorivaikutusta (ks. kohta 4.4) ja kasvaimen tilavuuden kasvua havaittiin 2 hiirellä 12:sta (noin 17 %), joskaan havainto ei ole tilastollisesti merkitsevä.

hERG-transfektoiduissa HEK293-soluissa hERG-kanavan estyminen osoitti, että QT-ajan piteneminen on mahdollista. Puolet maksimaalisesti estävästä pitoisuudesta oli 8,9 mikroM, mikä on 32-kertainen verrattuna sitoutumattoman aineen kliiniseen pitoisuuteen aikuisten plasmassa.

Seuraavia haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on havaittu eläimillä altistustasoilla, jotka ovat samankaltaisia kuin kliiniset altistustasot, ja niillä voi olla merkitystä kliinisen käytön kannalta:

Tovorafenibi ei ollut karsinogeeninen 26 viikkoa (eli 6 kuukautta) kestäneessä siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa altistuksilla, jotka olivat noin 0,6-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositellulla annoksella. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten perusteella tovorafenibia ei pidetä genotoksisena kliinisesti oleellisilla altistuksilla.

Rotilla tehdyssä alustavassa alkion ja sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa havaittiin varhaisesta resorptiosta johtuvia kokonaisten poikueiden menetyksiä kaikilla naarailla altistustasoilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmiselle suositeltu annos. Näin ollen sikiöitä ei ollut saatavilla lisätutkimuksia varten, mikä selittää muiden kehitystä koskevien tutkimusten (alkion ja sikiön kehitystä koskevat pivotaalitutkimukset ja prenataalista ja postnataalista kehitystä koskeva tutkimus) puuttumisen.

Naarasrotille tehdyssä hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä koskeneessa tutkimuksessa tovorafenibi vähensi tiineyksien, keltarauhashen ja elävien alkioiden lukumäärää sekä lisäsi kiinnittymisen jälkeisiä alkiokuolemia annoksilla, jotka olivat AUC:n perusteella niinkin pieniä kuin suunnilleen 0,8-kertaisia ihmisen altistukseen nähden suositeltua annosta käytettäessä.

Rotilla tehdyissä enintään 3 kuukautta kestäneissä toistettujen annosten toksisuutta koskeissa tutkimuksissa tovorafenibiin liittyviä löydöksiä naarasrotilla olivat muun muassa emättimen limakalvon korjaantuva paksuuntuminen, keltarauhashematoomien ja verenvuotojen suuruuden ja/tai lukumäärän suureneminen, korjautumattomat kystiset follikkelit sekä munasarjoissa havaittu keltarauhashen väheneminen ja välisolujen hyperplasia annoksilla, jotka olivat AUC:n perusteella suunnilleen 0,4-kertaisia ihmisen altistukseen nähden suositeltua annosta käytettäessä. Urosrotilla tovorafenibi pienensi lisäkivesten ja kivesten painoa, mikä korreloi kivesten tiheyden korjautuvan degeneraation/atrofian ja lisäkivessiittiöiden vähentyneen määrän kanssa annoksilla, jotka olivat AUC:n perusteella suunnilleen 0,3-kertaisia ihmisen altistukseen nähden suositeltua annosta käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kopovidoni
Selluloosa, mikrokiteinen
Mannitoli (E421)
Natriumlauryylisulfaatti
Simetikoni
Maltodekstriini
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Sukraloosi
Keinotekoinen mansikka-aromi (sisältää maltodekstriiniä, triasetiinia, keinotekoista aromia)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Jauhe oraalisuspensiota varten:
3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu oraalisuspensio:
15 minuuttia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

30 ml:n kirkas lasipullo (tyypin III lasia), jossa on induktiosinetti ja valkoinen polypropeenikorkki.

Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, 20 ml:n mittaruiskun ja pullon sovittimen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

- Nämä käyttöohjeet on luettava huolellisesti aina ennen kuin Ojemda-annos valmistellaan käyttövalmiiksi.

- Lääkärin tai apteekkihenkilökunnan pitää näyttää potilaalle tai potilasta hoitavalle henkilölle, miten Ojemda-annos valmistellaan käyttövalmiiksi, mitataan ja annetaan oikein.
- Pullo on valmistettu lasista. Tätä lääkettä ei pidä käyttää, jos pullo on rikki tai vaurioitunut tai jos turvasinetti korkin alla on rikki tai puuttuu.
- Ojemda-valmisteen käyttövalmiiksi valmisteluun saa käyttää vain 14 ml huoneenlämpöistä vettä.
- Käytä kustakin käyttövalmiiksi valmistellusta pullosta enintään 12 ml Ojemda-valmistetta. Jos määrätty annos on suurempi kuin 12 ml (300 mg), jaa annos mahdollisimman tasan käyttövalmiiksi valmisteltujen pullojen välillä (esimerkiksi 6 ml ja 7 ml, jos annos on 325 mg). Valmistele ensimmäinen pullo käyttövalmiiksi ja anna annos ennen kuin valmistelet toisen pullon käyttövalmiiksi.
- Annos on annettava 15 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta.

Ohjeet Ojemda jauheen oraalisuspensiota varten saattamiseen käyttökuntoon

Huomaa: jos määrättyyn annokseen tarvitaan useampi pullo, pullot on saatettava käyttökuntoon yksi kerrallaan. Jaa annos mahdollisimman tasan valmisteltujen pullojen kesken.

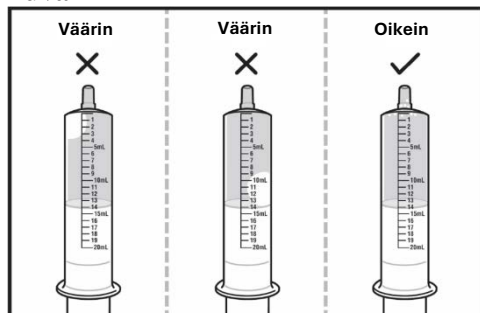
Tämä toimenpide on tehtävä puhtaalla ja tasaisella alustalla puhtain käsin.

Vaihe 1: Täytä muki puolilleen huoneenlämpöistä vettä. **Älä käytä kylmää vettä.**

Vaihe 2: Vedä mittaruiskun mäntää ulospäin vetääksesi mittaruiskuun vettä täsmälleen 14 ml:n merkinnän kohdalle.

Vaihe 3: Käännä mittaruiskun kärki ylöspäin ja tarkista, näkyykö ilmakuplia. Jos mittaruiskussa näkyy suuria ilmakuplia, paina vesi takaisin mukiin ja vedä sitten uudelleen vettä **14 ml:n** merkinnän kohdalle. **Toista tätä vaihetta**, kunnes suuria kuplia ei enää näy. Pienet ilmakuplat eivät haittaa (ks. kuva 1).

Kuva 1

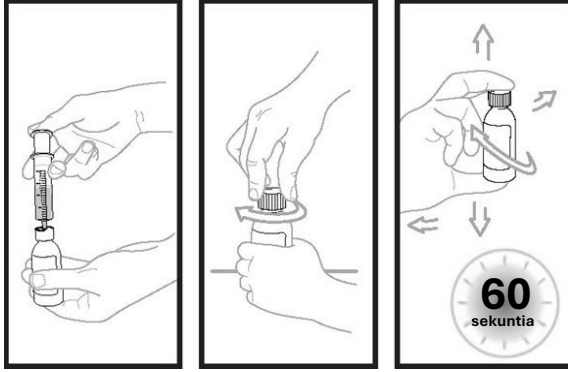


Vaihe 4: Avaa jauheen sisältävä pullo painamalla korkkia voimakkaasti ja kiertämällä sitä vasemmalle (vastapäivään). Älä käytä valmistetta, jos pullo on rikki tai vaurioitunut tai jos korkin alla oleva turvasinetti on rikki tai puuttuu. **Älä** hävitä korkkia.

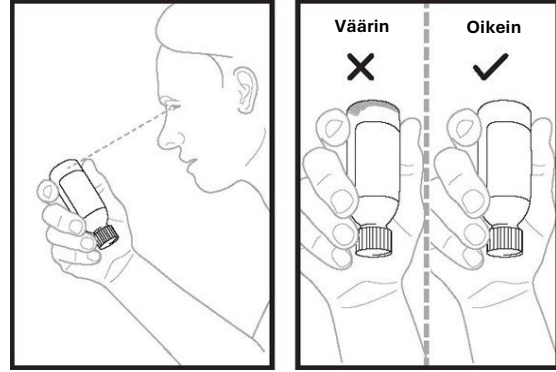
Vaihe 5: Ruiskuta mittaruiskulla pulloon tarkasti 14 ml vettä (ks. kuva 2). Kiinnitä korkki heti takaisin pulloon painamalla sitä alaspäin ja kiertämällä samalla oikealle (myötäpäivään). Ravista pulloa huolellisesti kaikkiin suuntiin 60 sekunnin ajan.

Käännä pullo ylösalaisin tarkistaaksesi, ettei pullon sisäpuolelle ole takertunut jauhetta (ks. kuva 3). Jos vielä näet pullossa jauhetta, jatka pullon ravistamista vielä 15 sekunnin ajan, kunnes et enää näe pullon sisällä jauhetta. **Pulloa ei saa ravistaa yhteensä pidempään kuin 2 minuuttia.** Jos edelleen näet pullossa jauhetta, pyydä uusi pullo.

Kuva 2

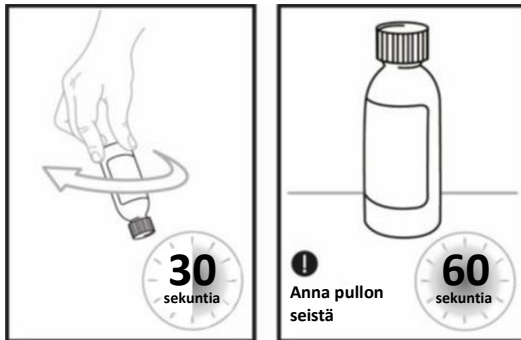


Kuva 3



Vaihe 6: Käännä pullo jälleen ylösalaisin ja pyörittele sitä 30 sekunnin ajan (ks. kuva 4). Irrota korkki ja tarkista, ettei pullonkaulaan ole takertunut kiinteää ainesta. Jos näet pullonkaulassa kiinteää ainesta, kiinnitä korkki takaisin pulloon, käännä pullo ylösalaisin ja pyörittele sitä vielä 15 sekunnin ajan. Anna pullon seistä 60 sekunnin ajan, jotta suurin osa vaahdosta häviää. **Huom.:** Pullossa oleva vaahto vähentää Ojemda-oraalisuspension määrää

Kuva 4



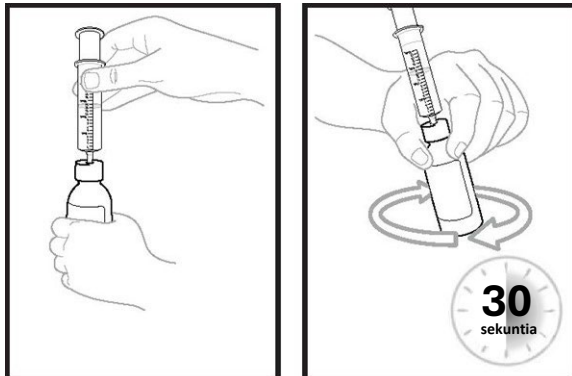
Vaihe 7: Paina pullon sovitin tukevasti pullonsuuhun kiinni. Pullon sovittimen yläreunan pitää olla samalla tasolla pullonsuun yläreunan kanssa.

Älä irrota pullon sovintia sen jälkeen, kun se on kiinnitetty pulloon.

Vaihe 8: Tarkista lääkärin määräämä annos millilitroina (ml). Vedä mittaruiskuun ilmaa vetämällä mäntää ulospäin määrätyn annoksen kohdalle.

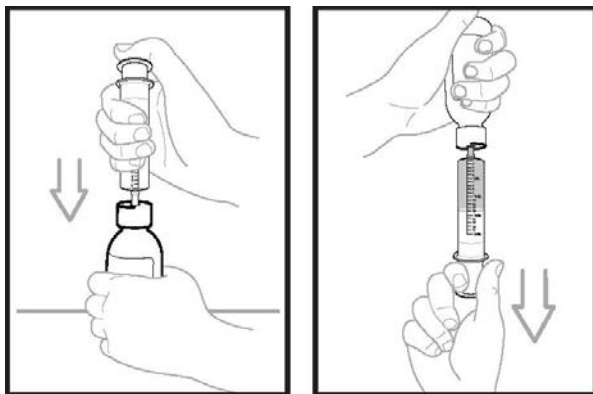
Vaihe 9: Työnnä mittaruiskun kärki pullon sovittimeen. Mittaruiskun kärjen pitää sopia tiiviisti pullon sovittimen aukkoon. Pidä mittaruisku paikoillaan ja pidä pullosta kiinni kohdasta, jossa mittaruiskun kärki on työnnettyä pullon sovittimeen. Pyörittele oraalisuspensiota 30 sekunnin ajan (ks. kuva 5).

Kuva 5



Vaihe 10: Ruiskuta mittaruiskussa oleva ilma pulloon (ks. kuva 6). Pidä mittaruisku paikoillaan ja käännä pullo ylösalaisin. Mittaa määrätty annos pitämällä mittaruiskua kärki ylöspäin ja vetämällä mäntää alaspäin, kunnes männän yläosa on määrätyn annoksen (millilitroina) kohdalla

Kuva 6



Vaihe 11: Kun ruisku on edelleen sovittimessa pulloon kiinnitettynä, poista mittaruiskusta mahdolliset ilmakuplat painamalla Ojemda-valmiste varovasti takaisin pulloon. Vedä sitten määrätty annos ruiskuun vetämällä mäntää taas alaspäin.

Toista tätä vaihetta, kunnes ilmakuplia on näkyvissä enää vähän tai ei lainkaan tai jos olet vetänyt mittaruiskuun väärän annoksen. Käytä kustakin käyttöön valmistellusta pullosta vain enintään 12 ml Ojemda-valmistetta.

Vaihe 12: Jätä mittaruiskun kärki kiinni pullon sovittimeen ja käännä pullo varovasti pystyasentoon. Laita pullo takaisin tasaiselle työtasolle. Irrota mittaruiskun kärki hitaasti pullon sovittimesta vetämällä sitä varovasti kohtisuoraan ylöspäin. **Ojemda on nyt valmis annettavaksi.**

Antaminen mittaruiskun avulla

Kun suspensio on valmisteltu, aseta mittaruiskun kärki suuhun posken sisäpintaa kohden niin, että kärki koskettaa posken sisäpintaa, ja paina lääke sitten hitaasti suuhun painamalla mäntää sisäänpäin. Mäntää ei saa painaa voimakkaasti, sillä se voi aiheuttaa tukehtumisen. Anna lapsen niellä samalla, kun annat Ojemda-valmistetta.

Antaminen ravitsemusletkun kautta

Käytä vain ravitsemusletkua, jonka koko on vähintään 12 French. Huuhtelee ravitsemusletku valmistajan ohjeiden mukaisesti ennen suspension antamista. Käytä ENFit-ruiskua suspension vetämiseen pullosta ja anna suspensio sitten ravitsemusletkuun ENFit-sovittimen avulla. Annoksen antamisen jälkeen huuhtelee lopuksi ravitsemusletku valmistajan ohjeiden mukaisesti.

Jos annokseen tarvitaan 2 pulloa, toista vaiheet 1–12 ja anna loput annoksesta välittömästi. Varmista, että koko Ojemda-annos on annettu.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2025/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (Ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Tovorafenibin turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi, kun sitä käytetään vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille lasten matala-asteisen gliooman hoitoon, kun kasvaimessa on BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä tai BRAF V600 -mutaatio, myyntiluvan haltijan on toteutettava vaiheen III satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettava, kaksi tutkimushaaraa käsittävä tutkimus (FIREFLY-2), jossa verrataan tovorafenibimonoterapian ja tavanomaisen (standard of care, SoC) solunsalpaajahoidon turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla on lasten matala-asteinen gliooma, jossa on aktivoivan RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma gene) -geenin muutos ja joka edellyttää ensilinjan systeemistä hoitoa.</p>	30.4.2032
<p>Myyntiluvan haltijan on tuotettava lisää farmakokineettisiä tietoja alle 2-vuotiaista pediatriisista potilaista ja toimitettava päivitetty populaatiofarmakokineettinen malli, jossa kyseiset tiedot on otettu huomioon ja johon sisältyy arvio systeemisestä altistuksesta sekä tarvittaessa muokatut annostussuositukset tälle potilasryhmälle.</p>	30.4.2032

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ojemda 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
tovorafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINEE(T)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg tovorafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

16 kalvopäällysteistä tablettia

20 kalvopäällysteistä tablettia

24 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2025/001 16 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/26/2025/002 20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/26/2025/003 24 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ojemda 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ojemda 100 mg tabletit
tovorafenibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ipsen Pharma

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ojemda 25 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten
tovorafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINEE(T)

Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon, yhdestä pullosta saadaan 300 mg tovorafenibia 12 ml:ssa oraalisuspensiota (25 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe oraalisuspensiota varten.
Sisältää 1 pullon, 1 pullon adapterin, 1 mittaruiskun.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä 15 minuutin kuluessa käyttökuuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2025/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ojemda 25 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ojemda 25 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten
tovorafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINEE(T)

Kun valmiste on saatettu käyttöön, yhdestä pullosta saadaan 300 mg tovorafenibia 12 ml:ssa oraalisuspensiota (25 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe oraalisuspensiota varten.
Yhtä käyttökertaa varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöön saattamista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä 15 minuutin kuluessa käyttöön saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2025/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ojemda 100 mg kalvopäällysteiset tabletit tovorafenibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän pakkausselosteen tiedot on tarkoitettu sinulle tai lapsellesi, mutta pakkausselosteessa mainitaan vain lapsesi.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ojemda on ja mihin sitä annetaan
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat Ojemda-valmistetta
3. Miten Ojemda-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ojemda-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ojemda on ja mihin sitä annetaan

Ojemda-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on tovorafenibi ja se kuuluu proteiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden lääkeryhmään.

Sitä käytetään vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille lasten matalan maligniteettiasteen gliooman hoitoon. Gliooma on aivokasvain, joka kehittyy hermotukisoluissa (gliasoluissa). Nämä solut tukevat ja suojaavat aivojen ja selkäytimen hermosoluja. Glioomien vaikeusaste määritetään asteikolla 1–4. Aste kertoo, miten aggressiivisiä kasvainsolut ovat. Asteen 1 ja 2 glioomat ovat matalan maligniteettiasteen glioomia.

Ojemda-valmistetta käytetään vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille

- joiden aivokasvaimessa on poikkeavuus BRAF-geenissä (BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä tai BRAF V600 -mutaatio) ja
- joilla aivokasvain on uusiutunut aiemman hoidon jälkeen tai ei ole reagoinut aiempaan hoitoon.

Lääkäri varmistaa ennen hoidon aloittamista testin avulla, että Ojemda-valmiste sopii lapsellesi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat Ojemda-valmistetta

Älä anna Ojemda-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen tovorafenibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin annat Ojemda-valmistetta. Lääkärin pitää olla tietoinen, jos lapsella on

- **verenvuoto-ongelmia. Ojemda voi aiheuttaa verenvuoto-ongelmia, kasvaimen sisäinen verenvuoto mukaan lukien.** Veren hyytymistä estävien lääkkeiden (kuten antikoagulanttien tai verihiutaleiden estäjien) käyttö voi suurentaa näiden verenvuoto-ongelmien riskiä Ojemda-hoidon aikana. Jos verenvuoto-ongelmia ilmenee, lääkäri voi niiden vaikeusasteen perusteella keskeyttää Ojemda-hoidon, jatkaa hoitoa pienemmällä annoksella tai lopettaa hoidon pysyvästi. Kerro heti lääkärille, jos lapselle ilmaantuu oireita, kuten seuraavia:
 - nenäverenvuoto,
 - päänsärky,
 - veri tai verihyytymät ysköksissä,
 - verioksenus tai kahvinporoilta näyttävä oksennus,
 - punainen tai musta, tervamainen uloste,
 - sekavuus,
 - puheen puuroutuminen,
 - huimaus,
 - heikkouden tunne.
- **iho-ongelmia.** Ojemda voi aiheuttaa ihottumaa, mukaan lukien valoherkkyttä (tila, jossa iho herkistyy voimakkaasti auringonvalolle tai muulle ultravioletivalolle ja saattaa palaa herkästi). Pyri välttämään lapsen suoraa altistumista auringolle, koska se voi aiheuttaa ihoreaktioita. Ota käyttöön varotoimia, kuten auringonsuojavoide (suojakerroin ≥ 50), aurinkolasit ja/tai suojaava vaatetus, Ojemda-hoidon ajaksi. Lääkäri saattaa reaktion vaikeusasteen perusteella keskeyttää hoidon, jatkaa hoitoa pienemmällä annoksella tai lopettaa hoidon pysyvästi. Kerro heti lääkärille, jos lapselle ilmaantuu oireita, kuten seuraavia:
 - huomaat iholla värimuutoksia, joissa on kohollaan olevia paukamia,
 - ihon kesiminen, punoitus tai ärsytys,
 - rakkulat,
 - ihottuma.

Mitä lapsen lääkäri tarkistaa ennen hoitoa ja hoidon aikana

- Lääkäri teettää maksan toiminnan tarkistamiseksi verikokeita ennen Ojemda-hoidon aloitusta, kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen ja säännöllisesti hoidon aikana. Tämä tehdään siksi, että Ojemda voi aiheuttaa maksaongelmia. Jos niitä ilmenee, lääkäri voi keskeyttää hoidon tai lopettaa sen pysyvästi tai pienentää annosta.
- Lääkäri seuraa lapsesi kasvua ennen hoidon aloitusta, säännöllisesti hoidon aikana sekä hoidon päättymisen jälkeen. Tämä tehdään siksi, että Ojemda saattaa hidastaa lapsen kasvunopeutta.

Alle 6 kuukauden ikäiset lapset

Ojemda-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 6 kuukauden ikäisille lapsille. Sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ojemda

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos lapsi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä ennen Ojemda-hoidon aloittamista. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä.

Tämä on erittäin tärkeää, sillä jotkin lääkkeet voivat muuttaa Ojemda-valmisteen vaikutusta tai lisätä todennäköisyyttä, että lapselle ilmaantuu haittavaikutuksia. Myös Ojemda-valmiste voi muuttaa joidenkin toisten lääkkeiden vaikutusta.

- Gemfibrotsiili, joka on veren korkean kolesterolin ja rasvapitoisuuden hoitoon käytettävä lääke.
- Karbamatsipiini, joka on kouristuskohtausten estämiseen käytettävä lääke.
- Takrolimuusi, joka on elimistön immuunivasteen vaimentamiseen tai elinsiirteen hylkimisen estoon käytettävä lääke.

- Ehkäisyvalmisteet: jos käytät hormonaalisia ehkäisytabletteja, sinun on käytettävä lisäksi jotakin luotettavaa estemenetelmää (katso kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys).

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää jotakin tällaista lääkettä (tai jos et ole siitä varma). Lääkäri saattaa päättää muuttaa annosta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Vaikkakin tätä lääkettä käytetään pääasiassa pienille lapsille, sitä saatetaan käyttää vanhemmille potilaille, jotka voivat tulla raskaaksi. Tämä kohta on tarkoitettu näille potilaille.

- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista. Ojemda-valmiste saattaa vahingoittaa sikiötä.
- Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä välittömästi lääkärille. Eläinkokeista saadut tiedot osoittavat, että Ojemda saattaa olla haitallista sikiölle.

Jos lapsesi voi tulla raskaaksi, lääkäri tekee testin ennen Ojemda-hoidon aloittamista.

Ehkäisy

Jos lapsesi voi tulla raskaaksi, hänen on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Ojemda-hoidon aikana ja vähintään 28 päivän ajan viimeisen Ojemda-annoksen jälkeen.

Hormoneja sisältävien ehkäisymenetelmien (kuten ehkäisytablettien, -pistosten tai -laastarien) teho voi olla heikko Ojemda-hoidon aikana. Raskauden riskin välttämiseksi Ojemda-hoidon aikana on käytettävä tehokasta hormonitonta estemenetelmää (esim. kondomia). Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa.

Jos poikasi kykenee siirtämään lapsen, hänen on käytettävä tehokasta hormonitonta ehkäisyä Ojemda-hoidon aikana ja 2 viikon ajan viimeisen Ojemda-annoksen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Ojemda-valmiste ihmisillä äidinmaitoon. Lapsesi ei saa imettää hoidon aikana eikä 2 viikkoon hoidon päättymisen jälkeen. Kysy lääkäriltä, mikä on tänä aikana paras tapa ruokkia vauva.

Hedelmällisyys

Ojemda-valmisteen vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tiedetä. Tämä lääke saattaa vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen eivätkä vaikutukset välttämättä ole korjautuvia. Keskustele lääkärin kanssa siitä, miten voidaan parantaa lapsesi mahdollisuuksia saada myöhemmin lapsia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ojemda-valmisteella voi olla haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa lapsesi kykyyn ajaa moottoriajoneuvoa, ajaa polkupyörää/skootteria, käyttää koneita tai osallistua muihin huomiokykyä vaativiin aktiviteetteihin. Jos lapsellasi on näköhäiriöitä tai väsymyksen tai heikotuksen tunnetta tai voimattomuutta, hänen pitää välttää tällaisia aktiviteetteja.

Tällaisten vaikutusten kuvaus on kohdassa 4.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet jostain epävarma. Lapsesi sairaus, oireet ja hoitotilanne voivat myös vaikuttaa hänen kykyynsä osallistua tällaisiin aktiviteetteihin.

Ojemda sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg:n tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ojemda-valmistetta annetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon annetaan

Lääkäri päättää oikean Ojemda-annoksen lapsesi kehon koon (myös painon ja pituuden) perusteella. Lääkäri saattaa päättää, että lapselle pitää antaa pienempi annos, jos hänelle ilmaantuu haittavaikutuksia.

Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä on lapselle hyötyä eikä ilmene haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Miten lääke annetaan

Lapsen pitää niellä tabletit kokonaisina veden kanssa. Tabletteja ei saa pureskella, paloitella eikä murskata. Jos lapsi ei pysty nielemään tabletteja, Ojemda-valmistetta on saatavana myös jauheena oraalisuspensiosta varten.

Anna Ojemda-valmistetta kerran viikossa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos annat enemmän Ojemda-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos annoit liikaa Ojemda-valmistetta, **ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan** saadaksesi neuvoja. Jos mahdollista, näytä heille Ojemda-pakkaus ja tämä pakkausseloste.

Jos unohdat antaa Ojemda-valmistetta

- Jos viikoittainen Ojemda-annos viivästyy 3 päivää tai vähemmän, anna annos heti muistaessasi. Anna seuraava annos lapselle seuraavana tavanomaisena hoitoaikataulun mukaisena päivänä.
- Jos Ojemda-annos viivästyy yli 3 päivää, jätä se antamatta ja anna lapsen seuraava annos seuraavana tavanomaisena hoitoaikataulun mukaisena päivänä.

Jos lapsesi oksentaa Ojemda-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos lapsesi oksentaa heti Ojemda-valmisteen ottamisen jälkeen, anna lapselle uusi annos. Jos et ole varma, pitäisikö sinun antaa uusi annos, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos lopetat Ojemda-valmisteen antamisen

Anna Ojemda-valmistetta niin pitkään kuin lääkäri suosittelee. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri niin kehota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopettakaa tämän lääkkeen käyttö ja hakeutukaa kiireellisesti lääkäriin, jos lapsellasi on jokin seuraavista oireista:

- voimakasta verenvuotoa, kuten nenäverenvuotoa, joka ei tyrehy
- merkkejä kasvaimen verenvuodosta, kuten äkillistä kihelmöintiä, heikotusta, puutumista tai äkillistä voimakasta päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua, sekavuutta tai puheen puuroutumista
- ihottumaa, aknen kaltaista ihottumaa, ihon punoitusta, ihon punoitusta tai ärsytystä, paukamia tai pieniä näppylöitä, rakkuloita; nämä voivat olla vakavien ihottumien oireita
- auringonpolttama auringolle altistumisen jälkeen. Varotoimet valolta suojautumiseksi, kuten auringonsuojavoiteen (suojakerroin ≥ 50), aurinkolasien ja/tai suojaavan vaatetuksen käyttö, ovat suositeltavia.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- hiusten värimuutokset
- väsymys (uupumus)
- veren punasolujen vähyys, mikä voi aiheuttaa väsymystä ja ihon kalpeutta (anemia)
- lihasvaurion yhteydessä vereen vapautuvan entsyymin suurentunut pitoisuus (suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus)
- oksentelu
- veren pieni fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia)
- päänsärky
- ihon kuivuus
- kuume
- hidas kasvu (kasvun hidastuminen)
- akne
- suurentunut sellaisen entyymien pitoisuus, jota todetaan maksassa (suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus)
- jonkinlaisesta kudolvauriosta kertovan entsyymin suurentunut pitoisuus (suurentunut veren laktaattidehyrogenaasipitoisuus)
- pahoinvointi
- ummetus
- nenän ja nielun infektio (ylähengitystieinfektio)
- turvotus
- kynsimarron tulehdus (kynnenvierustulehdus)
- heikentynyt ruokahalu
- mahakipu (vatsakipu)
- veren pieni kaliumpitoisuus (hypokalemia)
- suun limakalvojen tulehdus (suutulehdus)
- ihon kutina
- ripuli
- painon lasku
- suurentunut sellaisen entyymien pitoisuus, jota todetaan maksassa (suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus)
- kipu jaloissa ja käsivarsissa (raajakipu)
- ihon värimuutokset
- hiustenlähtö (alopesia)
- lihaskipu (myalgia)
- lymfosyyttien (eräs veren valkosolutyypin) määrän väheneminen
- veren punasolujen hajoamistuotteen suurentunut pitoisuus (suurentunut veren bilirubiinipitoisuus)
- veren pieni albumiinipitoisuus (hypoalbuminemia)
- veren pieni natriumpitoisuus (hyponatremia)
- nivelkipu (artralgia)
- virusinfektio
- veren valkosolujen määrän väheneminen
- ihon punoitus (punastuminen).

Yleiset (saattavat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- eosinofiilien (eräs veren valkosolutyypin) määrän väheneminen
- silmäluomien reunojen tulehdus (silmluomitulehdus)
- silmien kuivuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ojemda-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksen foliossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut, tai jos siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ojemda sisältää

- Vaikuttava aine on tovorafenibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg tovorafenibia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: vedetön kolloidinen piidioksidi, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa.
Kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi, keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ojemda 100 mg tabletit ovat oransseja, kalvopäällysteisiä ja soikeita, ja niiden toisella puolella on kaiverrus ”100” ja vastakkaisella puolella ”D101”. Ne toimitetaan läpipainoliusköissä, joissa on 4, 5 tai 6 kalvopäällysteistä tablettia.

Yhdessä kartonkikotelossa on 16, 20 tai 24 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Ranska

Valmistaja

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ojemda 25 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten tovorafenibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän pakkausselosteen tiedot on tarkoitettu sinulle tai lapsellesi, mutta pakkausselosteessa mainitaan vain lapsesi.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ojemda on ja mihin sitä annetaan
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat Ojemda-valmistetta
3. Miten Ojemda-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ojemda-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ojemda on ja mihin sitä annetaan

Ojemda-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on tovorafenibi ja se kuuluu proteiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden lääkeryhmään.

Sitä käytetään vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille lasten matalan maligniteettiasteen gliooman hoitoon. Gliooma on aivokasvain, joka kehittyy hermotukisoluissa (gliasoluissa). Nämä solut tukevat ja suojaavat aivojen ja selkäytimen hermosoluja. Glioomien vaikeusaste määritetään asteikolla I–IV. Aste kertoo, miten aggressiivisia kasvainsolut ovat. Asteen 1 ja 2 glioomat ovat matalan maligniteettiasteen glioomia.

Ojemda-valmistetta käytetään vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille

- joiden aivokasvaimessa on poikkeavuus BRAF-geenissä (BRAF-fuusio tai -uudelleenjärjestymä tai BRAF V600 -mutaatio) ja
- joilla aivokasvain on uusiutunut aiemman hoidon jälkeen tai ei ole reagoinut aiempaan hoitoon.

Lääkäri varmistaa ennen hoidon aloittamista testin avulla, että Ojemda-valmiste sopii lapsellesi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat Ojemda-valmistetta

Älä anna Ojemda-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen tovorafenibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin annat Ojemda-valmistetta. Lääkärin pitää olla tietoinen, jos lapsella on

- **verenvuoto-ongelmia. Ojemda voi aiheuttaa verenvuoto-ongelmia, kasvaimen sisäinen verenvuoto mukaan lukien.** Veren hyytymistä estävien lääkkeiden (kuten antikoagulanttien tai verihiutaleiden estäjien) käyttö voi suurentaa näiden verenvuoto-ongelmien riskiä Ojemda-hoidon aikana. Jos verenvuoto-ongelmia ilmenee, lääkäri voi niiden vaikeusasteen perusteella keskeyttää Ojemda-hoidon, jatkaa hoitoa pienemmällä annoksella tai lopettaa hoidon pysyvästi. Kerro heti lääkärille, jos lapselle ilmaantuu oireita, kuten seuraavia:
 - nenäverenvuoto,
 - päänsärky,
 - veri tai verihyytymät ysköksissä,
 - verioksenus tai kahvinporoilta näyttävä oksennus,
 - punainen tai musta, tervamainen uloste,
 - sekavuus,
 - puheen puuroutuminen,
 - huimaus,
 - heikkouden tunne.
- **iho-ongelmia.** Ojemda voi aiheuttaa ihottumaa, mukaan lukien valoherkkyttä (tila, jossa iho herkistyy voimakkaasti auringonvalolle tai muulle ultravioletivalolle ja saattaa palaa herkästi). Pyri välttämään lapsen suoraa altistumista auringolle, koska se voi aiheuttaa ihoreaktioita. Ota käyttöön varotoimia, kuten auringonsuojavoide (suojakerroin ≥ 50), aurinkolasit ja/tai suojaava vaate, Ojemda-hoidon ajaksi. Lääkäri saattaa reaktion vaikeusasteen perusteella keskeyttää hoidon, jatkaa hoitoa pienemmällä annoksella tai lopettaa hoidon pysyvästi. Kerro heti lääkärille, jos lapselle ilmaantuu oireita, kuten seuraavia:
 - huomaat iholla värimuutoksia, joissa on koholla olevia paukamia,
 - ihon kesiminen, punoitus tai ärsytys,
 - rakkulat,
 - ihottuma.

Mitä lapsen lääkäri tarkistaa ennen hoitoa ja hoidon aikana

- Lääkäri teettää maksan toiminnan tarkistamiseksi verikokeita ennen Ojemda-hoidon aloitusta, kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen ja säännöllisesti hoidon aikana. Tämä tehdään siksi, että Ojemda voi aiheuttaa maksaongelmia. Jos niitä ilmenee, lääkäri voi keskeyttää hoidon tai lopettaa sen pysyvästi tai pienentää annosta.
- Lääkäri seuraa lapsesi kasvua ennen hoidon aloitusta, säännöllisesti hoidon aikana sekä hoidon päättymisen jälkeen. Tämä tehdään siksi, että Ojemda saattaa hidastaa lapsen kasvunopeutta.

Alle 6 kuukauden ikäiset lapset

Ojemda-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 6 kuukauden ikäisille lapsille. Sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ojemda

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos lapsi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä ennen Ojemda-hoidon aloittamista. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä.

Tämä on erittäin tärkeää, sillä jotkin lääkkeet voivat muuttaa Ojemda-valmisteen vaikutusta tai lisätä todennäköisyyttä, että lapselle ilmaantuu haittavaikutuksia. Myös Ojemda-valmiste voi muuttaa joidenkin toisten lääkkeiden vaikutusta.

- Gemfibrotsiili, joka on veren korkean kolesterolin- ja rasvapitoisuuden hoitoon käytettävä lääke.
- KARBAMATSEPIINI, joka on kouristuskohtausten estämiseen käytettävä lääke.
- TAKROLIMUUSI, joka on elimistön immuunivasteen vaimentamiseen tai elinsiirteiden hylkimisen estoon käytettävä lääke.

- Ehkäisyvalmisteet: jos käytät hormonaalisia ehkäisytabletteja, sinun on käytettävä lisäksi jotakin luotettavaa estemenetelmää (katso kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys).

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää jotakin tällaista lääkettä (tai jos et ole siitä varma). Lääkäri saattaa päättää muuttaa annosta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Vaikkakin tätä lääkettä käytetään pääasiassa pienille lapsille, sitä saatetaan käyttää vanhemmille potilaille, jotka voivat tulla raskaaksi. Tämä kohta on tarkoitettu näille potilaille.

- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista. Ojemda-valmiste saattaa vahingoittaa sikiötä.
- Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä välittömästi lääkärille. Eläinkokeista saadut tiedot osoittavat, että Ojemda saattaa olla haitallista sikiölle.

Jos lapsesi voi tulla raskaaksi, lääkäri tekee testin ennen Ojemda-hoidon aloittamista.

Ehkäisy

Jos lapsesi voi tulla raskaaksi, hänen on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Ojemda-hoidon aikana ja vähintään 28 päivän ajan viimeisen Ojemda-annoksen jälkeen.

Hormoneja sisältävien ehkäisymenetelmien (kuten ehkäisytablettien, -pistosten tai -laastarien) teho voi olla heikko Ojemda-hoidon aikana. Raskauden riskin välttämiseksi Ojemda-hoidon aikana on käytettävä tehokasta hormonitonta estemenetelmää (esim. kondomia). Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa.

Jos poikasi kykenee siittämään lapsen, hänen on käytettävä tehokasta hormonitonta ehkäisyä Ojemda-hoidon aikana ja 2 viikon ajan viimeisen Ojemda-annoksen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Ojemda-valmiste ihmisillä äidinmaitoon. Lapsesi ei saa imettää hoidon aikana eikä 2 viikkoon hoidon päättymisen jälkeen. Kysy lääkäriltä, mikä on tänä aikana paras tapa ruokkia vauva.

Hedelmällisyys

Ojemda-valmisteen vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tiedetä. Tämä lääke saattaa vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen eivätkä vaikutukset välttämättä ole korjautuvia. Keskustele lääkärin kanssa siitä, miten voidaan parantaa lapsesi mahdollisuuksia saada myöhemmin lapsia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ojemda-valmisteella voi olla haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa lapsesi kykyyn ajaa moottoriajoneuvoa, ajaa polkupyörää/skootteria, käyttää koneita tai osallistua muihin huomiokykyä vaativiin aktiviteetteihin. Jos lapsellasi on näköhäiriöitä tai väsymyksen tai heikotuksen tunnetta tai voimattomuutta, hänen pitää välttää tällaisia aktiviteetteja.

Tällaisten vaikutusten kuvaus on kohdassa 4.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet jostain epävarma. Lapsesi sairaus, oireet ja hoitotilanne voivat myös vaikuttaa hänen kykyynsä osallistua tällaisiin aktiviteetteihin.

Ojemda sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per pullo jauhetta oraalisuspensiota varten eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ojemda-valmistetta annetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon annetaan

Lääkäri päättää oikean Ojemda-annoksen lapsesi kehon koon (myös painon ja pituuden) perusteella. Lääkäri saattaa päättää, että lapselle pitää antaa pienempi annos, jos hänelle ilmaantuu haittavaikutuksia.

Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä on lapselle hyötyä eikä ilmene haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Miten lääke annetaan

Lue tämän pakkausselosteen lopussa olevista käyttöohjeista, miten jauhe oraalisuspensiota varten valmistellaan käyttövalmiiksi ja annetaan.

Anna Ojemda-valmistetta kerran viikossa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos annat enemmän Ojemda-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos annoit liikaa Ojemda-valmistetta, **ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan** saadaksesi neuvoja. Jos mahdollista, näytä heille Ojemda-pakkaus ja tämä pakkausseloste.

Jos unohdat antaa Ojemda-valmistetta

- Jos viikoittainen Ojemda-annos viivästyy 3 päivää tai vähemmän, anna annos heti muistaessasi. Anna seuraava annos lapselle seuraavana tavanomaisena hoitoaikataulun mukaisena päivänä.
- Jos Ojemda-annos viivästyy yli 3 päivää, jätä se antamatta ja anna lapsen seuraava annos seuraavana tavanomaisena hoitoaikataulun mukaisena päivänä.

Jos lapsesi oksentaa Ojemda-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos lapsesi oksentaa heti Ojemda-valmisteen ottamisen jälkeen, anna lapselle uusi annos. Jos et ole varma, pitäisikö sinun antaa uusi annos, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos lopetat Ojemda-valmisteen antamisen

Anna Ojemda-valmistetta niin pitkään kuin lääkäri suosittelee. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri niin kehota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopettakaa tämän lääkkeen käyttö ja hakeutukaa kiireellisesti lääkäriin, jos lapsellasi on jokin seuraavista oireista:

- voimakasta verenvuotoa, kuten nenäverenvuotoa, joka ei tyrehy
- merkkejä kasvaimen verenvuodosta, kuten äkillistä kihelmöintiä, heikotusta, puutumista tai äkillistä voimakasta päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua, sekavuutta tai puheen puuroutumista
- ihottumaa, aknen kaltaista ihottumaa, ihon kuoriutumista, ihon punoitusta tai ärsytystä, paukamia tai pieniä näppylöitä, rakkuloita; nämä voivat olla vakavien ihottumien oireita
- auringonpolttama auringolle altistumisen jälkeen. Varotoimet valolta suojautumiseksi, kuten auringonsuojavoiteen (suojakerroin ≥ 50), aurinkolasien ja/tai suojaavan vaatetuksen käyttö, ovat suositeltavia.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- hiusten värimuutokset
- väsymys (uupumus)
- veren punasolujen vähyys, mikä voi aiheuttaa väsymystä ja ihon kalpeutta (anemia)
- lihasvaurion yhteydessä vereen vapautuvan entsyymin suurentunut pitoisuus (suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus)
- oksentelu
- veren pieni fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia)
- päänsärky
- ihon kuivuus
- kuume
- hidas kasvu (kasvun hidastuminen)
- akne
- suurentunut sellaisen entyymien pitoisuus, jota todetaan maksassa (suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus)
- jonkinlaisesta kudosaauriosta kertovan entsyymin suurentunut pitoisuus (suurentunut veren laktaattidehyrogenaasipitoisuus)
- pahoinvointi
- ummetus
- nenän ja nielun infektio (ylähengitystieinfektio)
- turvotus
- kynsimarron tulehdus (kynnenvierustulehdus)
- heikentynyt ruokahalu
- mahakipu (vatsakipu)
- veren pieni kaliumpitoisuus (hypokalemia)
- suun limakalvojen tulehdus (suutulehdus)
- ihon kutina
- ripuli
- painon lasku
- suurentunut sellaisen entyymien pitoisuus, jota todetaan maksassa (suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus)
- kipu jaloissa ja käsivarsissa (raajakipu)
- ihon värimuutokset
- hiustenlähtö (alopesia)
- lihaskipu (myalgia)
- lymfosyytien (eräs veren valkosolutyypin) määrän väheneminen
- veren punasolujen hajoamistuotteen suurentunut pitoisuus (suurentunut veren bilirubiinipitoisuus)
- veren pieni albumiinipitoisuus (hypoalbuminemia)
- veren pieni natriumpitoisuus (hyponatremia)
- nivelkipu (artralgia)
- virusinfektio
- veren valkosolujen määrän väheneminen
- ihon punoitus (punastuminen).

Yleiset (saattavat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- eosinofiilien (eräs veren valkosolutyypin) määrän väheneminen
- silmäluomien reunojen tulehdus (silmluomitulehdus)
- silmien kuivuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ojemda-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Suspensio on käytettävä 15 minuutin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pullon korkin alla oleva turvasinetti on rikki tai puuttuu.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut, tai jos siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ojemda sisältää

- Vaikuttava aine on tovorafenibi. Yksi pullo sisältää 300 mg tovorafenibia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yhdestä pullosta saadaan 12 ml tovorafenibioraalisuspensiota, jonka pitoisuus on 25 mg/ml.
- Muut aineet ovat kopovidoni, mikrokiteinen selluloosa, mannitoli (E421), natriumlauryylisulfaatti, simetikoni, maltodekstriini, vedetön kolloidinen piidioksidi, sukraloosijauhe, keinotekoinen mansikka-aromi (sisältää maltodekstriiniä, triasetiinia, keinotekoista aromiainetta).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ojemda 25 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten on valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe kirkaassa lasipullossa; pakkaus sisältää myös pullonsuuhun painettavan sovittimen ja 20 ml:n mittaruiskun. Yksi ml käyttökuntoon saatettua mansikanmakuista Ojemda- jauhetta oraalisuspensiota varten sisältää 25 mg tovorafenibia. Yhdestä pullosta saadaan 300 mg tovorafenibia 12 ml:ssa oraalisuspensiota (25 mg/ml).

Myyntiluvan haltija

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Ranska

Valmistaja

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

KÄYTTÖOHJEET

Lue pakkausseloste ennen näiden käyttöohjeiden lukemista.

Näissä käyttöohjeissa on tärkeitä tietoja siitä, miten Ojemda 25 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten valmistellaan käyttövalmiiksi ja mitataan sekä miten annos annetaan.

- Lue nämä käyttöohjeet huolellisesti ennen kuin valmistelet käyttövalmiiksi, mitaat ja annat Ojemda-annoksen ensimmäistä kertaa ja aina, kun haet apteekista uuden pakkauksen, sillä käyttöohjeet voivat sisältää uusia tietoja. Nämä tiedot eivät korvaa lääkärin kanssa käytävää keskustelua lapsesi hoidosta tai sairaudesta.
- Lääkärin tai apteekkihenkilökunnan pitää opastaa sinulle, miten Ojemda-annos valmistellaan käyttövalmiiksi, mitataan ja annetaan oikein. Jos sinulla on kysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Anna Ojemda-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.
- Saat Ojemda-valmisteen pakkauksessa, jossa on jauheen sisältävä pullo, 20 ml:n mittaruisku ja pullon sovitin. Jos yksi tai useampi näistä puuttuu, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.
- Pullo on valmistettu lasista. Älä käytä pulloa, jos se on rikki tai vahingoittunut. Älä käytä Ojemda-valmistetta, jos korkin alla oleva turvasinetti on rikki tai puuttuu. Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin saadaksesi uuden pullon.
- Älä käytä Ojemda-valmistetta pullossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt, ota yhteyttä apteekkiin.
- Käytä Ojemda-valmisteen käyttövalmiiksi valmistamiseen vain huoneenlämpöistä vettä.
- Jokainen annos **on annettava 15 minuutin kuluessa** lääkkeen käyttövalmiiksi valmistamisesta.
- Jokainen Ojemda-pullo, pullon sovitin ja ruisku on tarkoitettu **vain kertakäyttöön**.
- Pidä Ojemda- jauhetta oraalisuspensiota varten sisältävä pullo, pullon sovitin ja ruisku poissa lasten ulottuvilta.

Ota esiin seuraavat tarvikkeet:

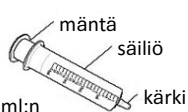
Pakkauksessa mukana:



pullo, jossa on korkki



pullon sovitin



20 ml:n mittaruisku

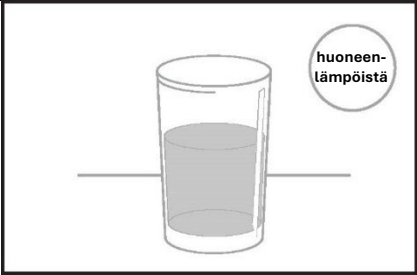
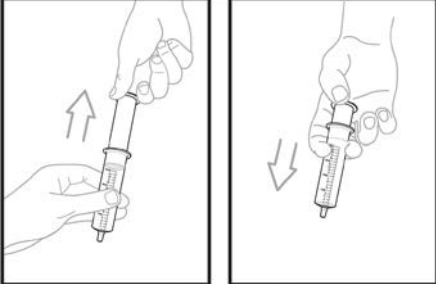
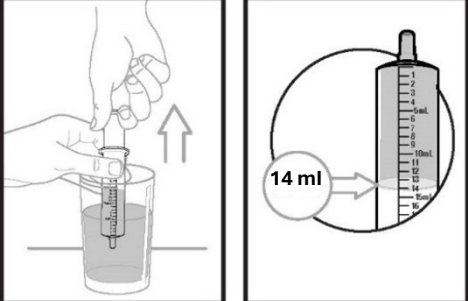
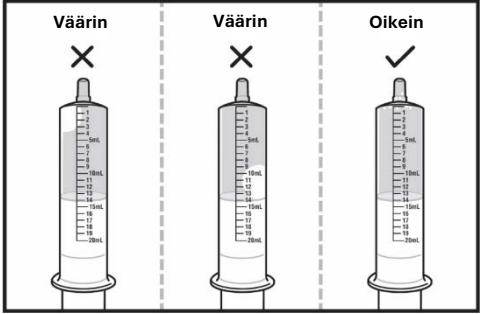
Ei pakkauksessa mukana:


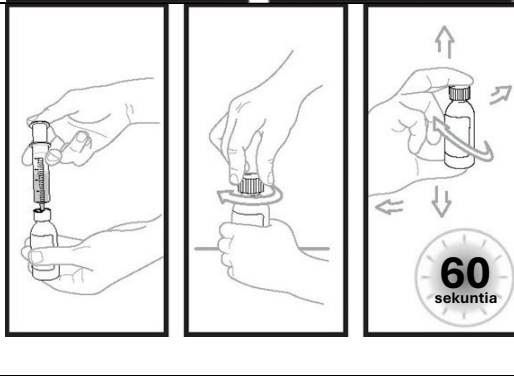
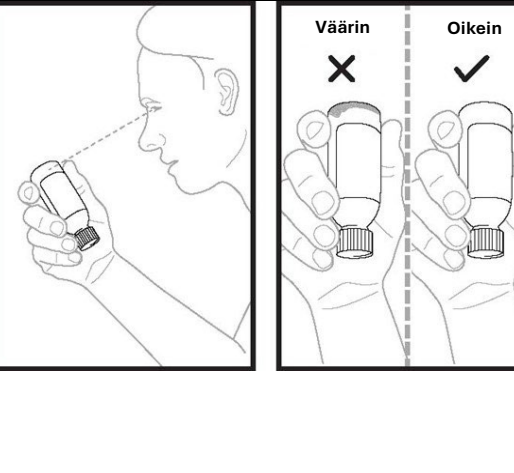
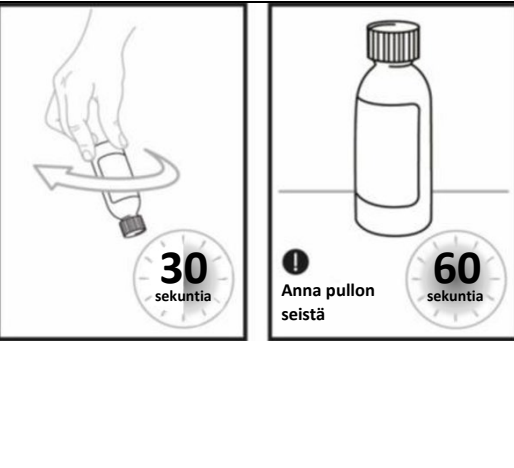
- 1 tyhjä puhdas muki
- huoneenlämpöistä vettä (15–30 °C)
- ENFit-ruisku ja ENFit-sovitin (jos Ojemda- jauhe oraalisuspensiota varten otetaan tai annetaan ravitsemusletkun kautta)

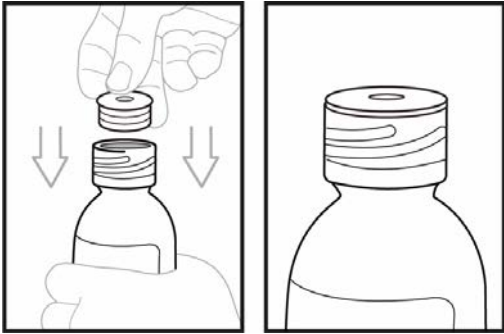
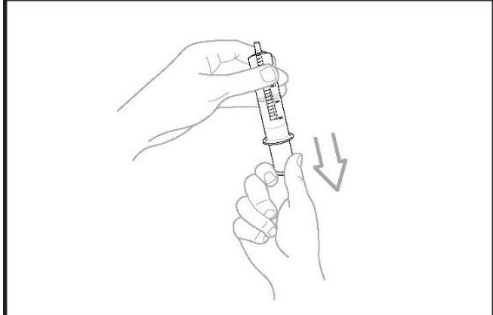
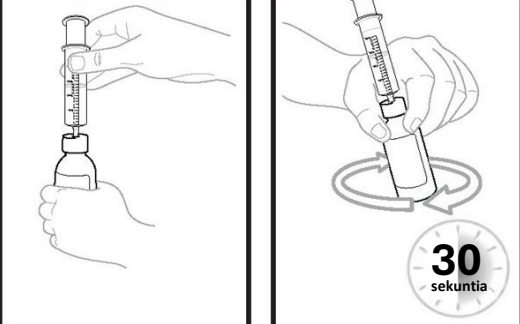
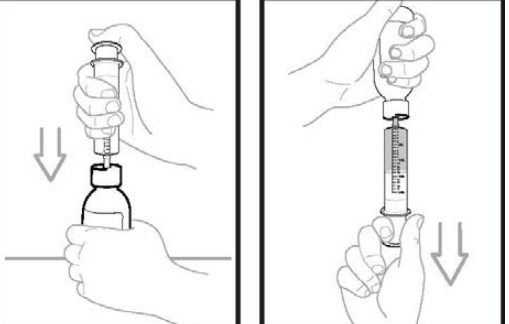
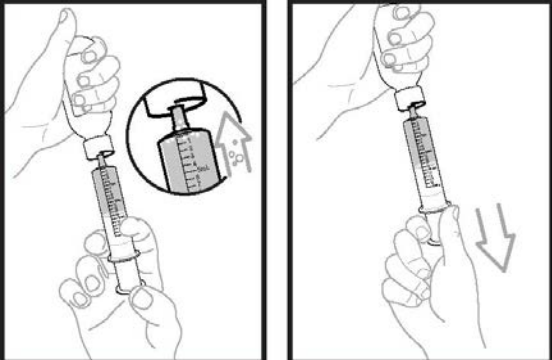
Käytä aina pakkauksessa mukana olevaa mittaruiskua, jotta varmasti mitaat määrätyn annoksen oikein. 20 ml:n mittaruiskussa on merkinnät, joiden avulla voit mitata määrätyn Ojemda-annoksen oikein. Mittaruiskun säiliössä on merkinnät millilitroina (ml).



Huom.: Määrättyyn Ojemda-annokseen voi olla tarpeen valmistella käyttövalmiiksi kaksi jauhetta sisältävää pulloa. Jos kaksi pulloa tarvitaan

- lisää kumpaankin pulloon aina tarkasti 14 ml huoneenlämpöistä vettä **ja**
- valmista Ojemda-annos ja anna se ensimmäisestä pullosta; toista sitten samat vaiheet valmistaksesi ja antaaksesi Ojemda-annoksen toisesta pullosta.
- Ojemda-valmiste voidaan antaa suun kautta 20 ml:n mittaruiskun avulla tai ravitsemusletkun kautta käyttämällä ENFit-ruiskua; ravitsemusletkun koon on oltava **vähintään** 12 French.
 - Jos annat Ojemda-valmisteen **suun kautta**, noudata kohdan A **vaiheita 1–19**.
 - Jos annat Ojemda-valmisteen **ravitsemusletkun kautta**, noudata kohdan B **vaiheita 20–25**.

KOHTA A: ANTAMINEN MITTARUISKUN AVULLA	
Vaihe 1. Pese ja kuivaa kädet ennen kuin valmistelet käyttövalmiiksi, mitaat ja annat Ojemda-annoksen.	
Vaihe 2. Aseta tarvikkeet puhtaalle, tasaiselle työtasolle.	
Vaihe 3. Täytä muki puolilleen huoneenlämpöistä vettä (noin 15–30 °C). Älä käytä kylmää vettä.	
Vaihe 4. Poista mittaruiskusta ilma. Vedä mittaruiskun mäntä mahdollisimman ulos ja paina sitten mittaruiskun mäntä aivan pohjaan. Näin saat poistettua kaiken sisällä olleen ilman.	
Vaihe 5. Aseta mittaruiskun kärki veteen. Vedä mäntää ulospäin vetääksesi mittaruiskuun vettä 14 ml:n merkinnän kohdalle.	
Vaihe 6. Poista mittaruisku mukista. Käännä mittaruiskun kärki ylöspäin ja tarkista, näkyykö ilmakuplia. Jos mittaruiskussa näkyy suuria ilmakuplia, paina vesi takaisin mukiin ja vedä sitten mäntää jälleen ulospäin vetääksesi vettä 14 ml:n merkinnän kohdalle. Toista vaihetta 6 , kunnes suuria kuplia ei enää näy. Pienet ilmakuplat eivät haittaa. Laita mittaruisku sivuun.	

<p>Vaihe 7. Avaa jauheen sisältävä pullo painamalla korkkia voimakkaasti ja kiertämällä sitä vasemmalle (vastapäivään).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Älä hävitä korkkia. • Poista turvasinetti. <p>Älä käytä jauheen sisältävää pulloa, jos korkin alla oleva turvasinetti on rikki tai puuttuu. Jos turvasinetti on rikki, soita lääkärille tai apteekkiin.</p>	
<p>Vaihe 8. Työnnä mittaruiskun kärki pullonsuuhun. Paina mäntää alaspäin ja ruiskuta pulloon tarkasti 14 ml vettä.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irrota tyhjentyneen mittaruiskun kärki pullosta ja laita ruisku sivuun. • Kiinnitä korkki heti takaisin pulloon painamalla sitä alaspäin ja kiertämällä samalla oikealle (myötäpäivään). • Ravista pulloa huolellisesti kaikkiin suuntiin 60 sekunnin ajan. 	
<p>Vaihe 9: Käännä pullo ylösalaisin tarkistaaksesi, ettei pullon sisäpuolelle ole takertunut jauhetta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jos vielä näet pullossa jauhetta, jatka pullon ravistamista vielä 15 sekunnin ajan, kunnes et enää näe pullon sisällä jauhetta. • Pulloa ei saa ravistaa yhteensä pidempään kuin 2 minuuttia. • Tarkista pullo varmistaaksesi, ettei jauhetta ole enää näkyvissä. • Jos edelleen näet pullossa jauhetta, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin ja pyydä uusi pullo. 	
<p>Vaihe 10. Käännä pullo jälleen ylösalaisin ja pyörittele sitä 30 sekunnin ajan.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aseta pullo tasaiselle, puhtaalle työtasolle. • Irrota korkki ja tarkista, ettei pullonkaulaan ole takertunut kiinteää ainesta. • Jos näet pullonkaulassa kiinteää ainesta, kiinnitä korkki takaisin pulloon, käännä pullo ylösalaisin ja pyörittele sitä vielä 15 sekunnin ajan. • Anna pullon seistä 60 sekunnin ajan, jotta suurin osa vaahdosta häviää. <p>Huom.: Pullossa oleva vaahto vähentää Ojemda-oraalisuspension määrää.</p>	

<p>Vaihe 11. Avaa pullo painamalla korkkia voimakkaasti alaspäin ja kiertämällä sitä vasemmalle (vastapäivään). Älä hävitä korkkia.</p> <p>Paina pullon sovitin tukevasti pullonsuuhun kiinni. Pullon sovittimen yläreunan pitää olla samalla tasolla pullonsuun yläreunan kanssa. Älä irrota pullon sovittinta sen jälkeen, kun se on kiinnitetty pulloon.</p>	
<p>Vaihe 12. Tarkista lääkärin määräämä annos millilitroina (ml). Ota mittaruisku taas käteen. Mittaruiskun jokainen merkintä vastaa 1 ml:aa. Vedä mittaruiskuun ilmaa vetämällä mäntää ulospäin määrätyn annoksen kohdalle. Jos määrätty annos on esimerkiksi 12 ml, vedä mittaruiskun mäntää ulospäin 12 ml:n merkinnän kohdalle.</p>	
<p>Vaihe 13. Työnnä mittaruiskun kärki pullon sovittimeen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittaruiskun kärjen pitää sopia tiiviisti pullon sovittimen aukkoon. • Pidä mittaruisku pulloon kiinnitettynä. Pidä mittaruisku paikoillaan ja pidä pullosta kiinni kohdasta, jossa mittaruiskun kärki on työnnettynä pullon sovittimeen. Pyörittele oraalisuspensiota 30 sekunnin ajan. 	
<p>Vaihe 14. Ruiskuta mittaruiskussa oleva ilma pulloon. Pidä mittaruisku paikoillaan ja käännä pullo ylösalaisin. Mittaa määrätty annos pitämällä mittaruiskua kärki ylöspäin ja vetämällä mäntää alaspäin, kunnes männän yläosa on määrätyn annoksen (millilitroina) kohdalla.</p>	
<p>Vaihe 15. Kun ruisku on edelleen pulloon kiinnitettynä, poista mittaruiskusta mahdolliset ilmakuplat painamalla Ojemda-valmiste varovasti takaisin pulloon. Vedä sitten määrätty annos ruiskuun vetämällä mäntää taas alaspäin.</p> <p>Toista vaihetta 15, kunnes ilmakuplia on näkyvissä enää vähän tai ei lainkaan tai jos olet vetänyt mittaruiskuun väärän annoksen.</p> <p>Huom.: Käytä kustakin käyttöön valmistellusta pullosta vain enintään 12 ml Ojemda-valmistetta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jos määrätty annos on suurempi kuin 12 ml (300 mg), jaa annos mahdollisimman tasaisesti kunkin käyttöön valmistellun pullon kesken. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Jos annos on esimerkiksi 13 ml, vedä ensimmäisestä käyttöön valmistellusta pullosta 6 ml ja toisesta käyttöön valmistellusta pullosta 7 ml. 	
<p>Vaihe 16: Jätä mittaruiskun kärki kiinni pullon sovittimeen ja käännä pullo varovasti pystyasentoon. Laita pullo takaisin tasaiselle työtasolle. Irrota mittaruiskun kärki hitaasti pullon sovittimesta vetämällä sitä varovasti kohtisuoraan ylöspäin. Älä pitele mittaruiskua männästä, koska mäntä saattaa irrota ruiskusta.</p>	
<p>Vaihe 17: Varmista uudelleen, että mittaruiskun männän yläreuna on sinulle määrätyn annoksen (ml) merkinnän kohdalla. Jos ruiskussa ei ole oikeaa määrättyä annosta (ml), toista vaiheet 15–17. Jos annat Ojemda-annoksen suun kautta, jatka vaiheeseen 18. Jos annat Ojemda-annoksen ravitsemusletkun kautta, siirry kohtaan B. Ojemda on annettava 15 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi valmistamisesta.</p>	
<p>Vaihe 18. Jotta Ojemda-annos voidaan ottaa tai antaa, lapsen pitää istua pystyasennossa. Aseta mittaruiskun kärki suuhun posken sisäpintaa kohden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paina lääke hitaasti suuhun painamalla mäntää sisäänpäin. • Mäntää ei saa painaa voimakkaasti, sillä se voi aiheuttaa tukehtumisen. • Anna lapsen niellä samalla, kun annat Ojemda-valmistetta. Lapsi voi juoda nestettä heti Ojemda-valmisteen nielemisen jälkeen. • Varmista, että koko Ojemda-annos on annettu. • Jos määrätyn annoksen valmistamiseen tarvitaan kaksi Ojemda-pulloa, toista toisen pullon osalta kohdan A vaiheet 1–18. • Hävitä käyttövalmiiksi valmisteltu Ojemda-oraalisuspensio, jos sitä ei ole annettu 15 minuutin kuluessa. 	
<p>Vaihe 19: Ks. kohdasta C ohjeet Miten käytetyt pullot, vanhentunut tai käyttämätön Ojemda-valmiste ja mittaruiskut hävitetään</p>	

KOHTA B: ANTAMINEN RAVITSEMUSLETKUN KAUTTA

Ennen kuin annat annoksen Ojemda-**oraalisuspensiota** ravitsemusletkun kautta, lue seuraavat tiedot ja keskustele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin jatkat **VAIHEESEEN 20:**

- Ojemda-valmiste voidaan antaa ravitsemusletkun kautta lääkärin ohjeiden mukaisesti.
- Käytä vain ravitsemusletkuja, joiden **koko on vähintään 12 French.**
- Käytä kunkin Ojemda-annoksen valmistamiseen pullossa käyttövalmiiksi aina 20 ml:n mittaruiskua (mukana pakkauksessa).
- Käytä kunkin Ojemda-annoksen mittaamiseen ja antamiseen ravitsemusletkun kautta aina 20 ml:n ENFit-ruiskua ja ENFit-sovitinta (kumpikaan ei mukana pakkauksessa).

Vaihe 20. Huuhtele ravitsemusletku valmistajan ohjeiden mukaisesti ennen Ojemda-annoksen antamista.

Vaihe 21:

Noudata Ojemda-valmistetta 20 ml:n mittaruiskun avulla käyttövalmiiksi valmisteltaessa **kohdan A vaiheita 1–11.**

Vedä sen jälkeen lapsen Ojemda-annos ENFit-ruiskuun ENFit-sovitin avulla noudattaen **kohdan A vaiheita 12–17.**

Vaihe 22: Kiinnitä Ojemda-valmisteen sisältävä 20 ml:n ENFit-ruisku ravitsemusletkuun.

Vaihe 23: Anna koko Ojemda-annos ravitsemusletkun kautta painamalla mäntää tasaisesti.

Vaihe 24: Huuhtele ravitsemusletku kunkin Ojemda-annoksen antamisen jälkeen valmistajan ohjeiden mukaisesti. Jos tarvitaan kaksi pulloa, **toista vaihe 21** ja anna loput annoksesta välittömästi.

Vaihe 25: Siirry **kohtaan C** ja noudata kohdassa **Miten käytetyt pullot, vanhentunut tai käyttämätön Ojemda-valmiste ja mittaruiskut hävitetään** olevia ohjeita.

Kohta C: Miten käytetyt pullot, vanhentunut tai käyttämätön Ojemda-valmiste ja mittaruiskut hävitetään

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

LIITE IV
EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ SEKÄ

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).